

# TRATADO DE Fibrosis Quística

EDITORES

A. Salcedo Posadas

S. Gartner

R.M. Girón Moreno

M.D. García Novo

# TRATADO DE Fibrosis Quística

A. Salcedo Posadas

S. Gartner

R.M. Girón Moreno

M.D. García Novo

AVAL CIENTÍFICO



SOCIEDAD  
ESPAÑOLA DE  
GASTROENTEROLOGÍA,  
HEPATOLOGÍA Y  
NUTRICIÓN  
PEDIÁTRICA

**Título del Documento:**  
TRATADO DE  
FIBROSIS QUÍSTICA

**Copyright de la presente  
Edición y distribución:**  
© PRAXIS PHARMACEUTICAL

**Edita:**  
Editorial Justim S.L.

**Diseño y maquetación:**  
Editorial Justim S.L.

**Fecha de edición:**  
Febrero de 2012

**ISBN:**  
978-84-695-0562-5

**Depósito legal:**

# ÍNDICE

Índice de autores	7
Agradecimientos	11
Prólogo	13
<b>SECCIÓN I: INTRODUCCIÓN</b>	<b>16</b>
Fibrosis Quística: del ayer al hoy Carlos Bousoño García - Javier Pérez Frías	17
<b>SECCIÓN II: BIOLOGÍA Y GENÉTICA MOLECULAR</b>	<b>28</b>
Capítulo 1. Identificación, estructura y expresión del gen <i>CFTR</i> Pablo Morales Pérez - Elena Sánchez Zapardiel	29
Capítulo 2. El canal de iones cloruro CFTR Jesús Molano - Tegra Barreiro	41
Capítulo 3. Mutaciones en la fibrosis quística Harry Cuppens	49
Capítulo 4. Relación fenotipo-genotipo. Genes modificadores María Jesús Alonso Ramos - Juan José Tellería Orriols	63
<b>SECCIÓN III: FISIOPATOLOGÍA RESPIRATORIA</b>	<b>72</b>
Capítulo 5. Aclaramiento mucociliar defectuoso Scott H. Donaldson	73
Capítulo 6. Inflamación de la vía aérea Malena Cohen-Cymerknoh - Eitan Kerem - Arnon Elizur	83
Capítulo 7. Colonización patogénica broncopulmonar Rafael Cantón - Ana Fernández Olmos	97
<b>SECCIÓN IV: DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO DE LA FIBROSIS QUÍSTICA</b>	<b>108</b>
Capítulo 8. Diagnóstico Carlos Vázquez Cordero - Félix Baranda García	109
Capítulo 9. Cribado neonatal Silvia Gartner - Nicolás Cobos	125
Capítulo 10. Protocolo de control y seguimiento Gloria García Hernández - María Teresa Martínez Martínez	139

<b>SECCIÓN V: PATOLOGÍA RESPIRATORIA Y TRATAMIENTO</b>	<b>148</b>
Capítulo 11. Manifestaciones clínicas Antonio Salcedo Posadas – Martín Navarro Merino	149
Capítulo 12. Trastornos relacionados con CFTR Carlo Castellani – Baroukh M Assael	161
Capítulo 13. Estudio funcional Manuel Sánchez Solís – José Ramón Villa Asensi	171
Capítulo 14. Otros estudios anatomofuncionales M <sup>a</sup> Isabel Barrio Gómez de Agüero – Elena Urgellés Fajardo	183
Capítulo 15. Monitorización de la afectación pulmonar mediante técnicas de imagen Harm AWM Tiddens – Karla González Graniel	195
Capítulo 16. Complicaciones Concepción Oliva Hernández – Ángel Marco Rived	209
Capítulo 17. Terapia inhalada Rosa M <sup>a</sup> Girón Moreno – M Carmen Antelo Landeira	231
Capítulo 18. Revisión de los tratamientos que mejoran el aclaramiento mucociliar Reshma Amin – Felix Ratjen	243
Capítulo 19. Estrategias terapéuticas antimicrobianas Estela Pérez Ruiz – Pilar Caro Aguilera	255
Capítulo 20. Infección pulmonar por microorganismos resistentes. Estrategias terapéuticas Óscar Asensio de la Cruz – Concepción Montón Soler	265
Capítulo 21. Otras terapias Amparo Escribano Montaner – José Sirvent Gómez	277
Capítulo 22. Rehabilitación respiratoria y ejercicio físico Esperanza de Carlos Iriarte – Margarita Pérez Ruiz	285
Capítulo 23. Trasplante pulmonar Amparo Solé – Piedad Ussetti	303
<b>SECCIÓN VI: PATOLOGÍA DIGESTIVA Y TRATAMIENTO</b>	<b>318</b>
Capítulo 24. Enfermedad intestinal: fisiopatología, clínica y tratamiento María Dolores Acuña Quirós – María Josefa Martínez Gómez	319
Capítulo 25. Insuficiencia pancreática exocrina: fisiopatología, clínica y tratamiento Amaia Sojo Aguirre – Soledad Heredia González	325
Capítulo 26. Enfermedad hepática M <sup>a</sup> Dolores García Novo – Rosa Ana Muñoz Codoceo	339

<b>SECCIÓN VII: NUTRICIÓN</b>	<b>350</b>
Capítulo 27. Fisiopatología de la malnutrición Rosa A Lama More - Ana Moráis López	351
Capítulo 28. Tratamiento dietético Ana Martínez Zazo - Consuelo Pedrón Giner	361
<b>SECCIÓN VIII: OTRAS PATOLOGÍAS</b>	<b>374</b>
Capítulo 29. Afectación cardíaca Antonio Baño Rodrigo	375
Capítulo 30. Alteración de la densidad mineral ósea Diana Madruga Acerete - Rosa M <sup>a</sup> Girón Moreno	385
Capítulo 31. Enfermedad pancreática endocrina: fisiopatología, clínica, despistaje y tratamiento Raquel Barrio Castellanos - M <sup>a</sup> Teresa Muñoz Calvo	405
Capítulo 32. Fertilidad y embarazo Yolanda Paisano Felipe - Mercedes Jañez Furió	419
Capítulo 33. Otras patologías prevalentes Isidoro Cortell - Joan Figuerola Mulet	433
<b>SECCIÓN IX: NUEVAS TERAPIAS</b>	<b>448</b>
Capítulo 34. Terapia génica Gwyneth Davies - Eric WFW Alton - Jane C Davies	449
Capítulo 35. Terapia proteica Margarida D Amaral	459
<b>SECCIÓN X: OTROS ASPECTOS</b>	<b>470</b>
Capítulo 36. Consideraciones psicosociales y sistemas de salud. Descubrir las capacidades del paciente y su familia Beatriz Sanz Herrero - Tomás Castillo Arenal	471
Capítulo 37. Organización y funcionamiento de las Unidades de fibrosis quística multidisciplinares Antonio Salcedo Posadas - Adolfo Sequeiros González	493
Capítulo 38. Organización de la asistencia a domicilio Jose Luis Séculi Palacios - Carlos Martín de Vicente	503
Capítulo 39. Transición de la etapa infantil a la etapa adulta Esther Quintana Gallego - Francisco Javier Dapena Fernández	513
Capítulo 40. Calidad de vida y fibrosis quística Casilda Olveira-Fuster - Gabriel Olveira-Fuster	523
Capítulo 41. Ventilación no invasiva. Cuidados paliativos y del paciente terminal M <sup>a</sup> Carmen Martínez Carrasco - Concepción Prados Sánchez	539
Índice Analítico	548



## AUTORES

**Acuña Quirós M D**

Sección Gastroenterología. Unidad de Fibrosis Quística  
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid

**Alonso Ramos M J**

Instituto de Biología y Genética Molecular  
Universidad de Valladolid/CSIC. Valladolid

**Alton EFW**

Department of Gene Therapy. National Heart and Lung Institute  
Imperial College London and the UK Cystic Fibrosis Gene Therapy  
Consortium. London. United Kingdom

**Amaral M D**

Dept Chemistry and Biochemistry. Faculty of Sciences. University of  
Lisboa. Centre of Human Genetics. National Institute of Health. Lisboa  
Portugal

**Amin R**

Department of Respiratory Medicine  
The Hospital for Sick Children. Toronto. ON. Canada

**Antelo Landeira M C**

Unidad de Fibrosis Quística. Hospital Universitario La Paz. Madrid

**Asensio de la Cruz O**

Unidad de Fibrosis Quística. Unidad de Neumología Pediátrica del  
Servicio de Pediatría. Hospital de Sabadell. Corporació Sanitària i  
Universitària Parc Taulí. Sabadell. Barcelona

**Assael B M**

Centro de Fibrosis Quística. Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata  
Verona. Italia

**Baño Rodrigo A**

Sección de Cardiología. Departamento de Pediatría. Universidad  
Autónoma de Madrid. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid

**Baranda García F**

Unidad de Fibrosis Quística Pediátrica y de Adultos  
Hospital de Cruces. Baracaldo. Vizcaya

**Barreiro T**

Servicio de Bioquímica. Hospital Universitario La Paz. Madrid

**Barrio Castellanos R**

Unidad de Diabetes Pediátrica. Universidad de Alcalá  
Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

**Barrio Gómez de Agüero M I**

Servicio de Neumología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz  
Madrid

**Bousoño García C**

Sección de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica  
Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

**Cantón R**

Servicio de Microbiología y CIBER en Epidemiología y Salud Pública  
(CIBERESP). Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria  
(IRYCIS). Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

**Caro Aguilera P**

Sección de Neumología Infantil. Servicio de Pediatría. Hospital  
Regional Universitario Carlos Haya (Materno-Infantil). Málaga

**Castellani C**

Centro de Fibrosis Quística. Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata  
Verona. Italia

**Castillo Arenal T**

Psicólogo. Presidente de la Federación Española de Fibrosis Quística

**Cobos N**

Emérito. Sección de Neumología Pediátrica y Unidad de Fibrosis  
Quística. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

**Cohen-Cyberknoh M**

Pulmonology Unit and CF Center  
Hadassah-Hebrew University Medical Center. Jerusalem. Israel

**Cortell I**

Servicio de Neumología y Alergia Pediátricas. Hospital Universitario  
y Politécnico La Fe. Valencia

**Cuppens H**

Center for Human Genetics. KU Leuven. Leuven. Belgium

**Dapena Fernández F J**

Unidad de Fibrosis Quística Pediátrica-Adultos  
Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla

**Davies G**

Department of Gene Therapy. National Heart and Lung Institute  
Imperial College London and the UK Cystic Fibrosis Gene Therapy  
Consortium. London. United Kingdom

**Davies J C**

Department of Gene Therapy. National Heart and Lung Institute  
Imperial College London and the UK Cystic Fibrosis Gene Therapy  
Consortium. London. United Kingdom



**De Carlos Iriarte E**

Unidad de Fibrosis Quística  
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

**Donaldson S H**

Cystic Fibrosis Research and Treatment Center. University of North Carolina at Chapel Hill. Chapel Hill. NC. USA

**Elizur A**

Insitute of Asthma, Allergy and Immunology  
Department of Pediatrics. Tel Aviv University School  
of Medicine. Assaf Harofeh Medical Center. Zerifin. Israel

**Escribano Montaner A**

Unidad de Neumología y Fibrosis Quística  
Hospital Clínico Universitario de Valencia. Universidad de Valencia  
Valencia

**Fernández Olmos A**

Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Ramón y Cajal  
Madrid

**Figuerola Mulet J**

Unidad de Neumología y Alergia. Servicio de Pediatría  
Hospital Universitario Son Espases. Palma. Illes Balears

**García Hernández G**

Unidad Multidisciplinaria de Fibrosis Quística  
Neumología Pediátrica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

**García Novo M D**

Sección de Gastroenterología y Nutrición. Unidad de Fibrosis Quística  
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid

**Gartner S**

Sección de Neumología Pediátrica y Unidad de Fibrosis Quística  
Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

**Girón Moreno R M**

Servicio de Neumología. Instituto La Princesa de Investigación  
Sanitaria. Unidad de Fibrosis Quística Interhospitalaria Hospital  
Infantil Universitario Niño Jesús-Hospital General Universitario  
Gregorio Marañón-Hospital Universitario La Princesa. Madrid

**González Graniel K**

Department of Radiology. Erasmus Medical Centre Rotterdam Sophia  
Children's Hospital. Rotterdam. The Netherlands

**Heredia González S**

Pediatría. Unidad de Fibrosis Quística. Hospital Miguel Servet. Zaragoza

**Jañez Furió M**

Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario La Paz  
Madrid

**Kerem E**

Pulmonology Unit and CF Center  
Hadassah-Hebrew University Medical Center. Jerusalem. Israel

**Lama More R A**

Unidad de Nutrición Infantil y Enfermedades Metabólicas. Hospital  
Universitario Infantil La Paz. Universidad Autónoma de Madrid  
Madrid

**Madruga Acerete D**

Unidad Gastroenterología-Nutrición. Unidad de Fibrosis Quística  
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid

**Marco Rived A**

Unidad de Neumología Pediátrica. Unidad de Fibrosis Quística  
Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

**Martínez Carrasco M C**

Sección de Neumología Pediátrica. Unidad de Fibrosis Quística  
Hospital Universitario La Paz. Madrid

**Martín de Vicente C**

Unidad de Neumología Pediátrica y Fibrosis Quística  
Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

**Martínez Gómez M J**

Sección Gastroenterología. Unidad de Fibrosis Quística  
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid

**Martínez Martínez M T**

Unidad Multidisciplinaria de Fibrosis Quística  
Neumología de Adultos. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

**Martínez Zazo A**

Sección de Gastroenterología y Nutrición. Unidad de Fibrosis Quística  
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid

**Molano J**

Unidad de Genética Molecular. Instituto de Genética Médica y Molecular  
(INGEMM). Hospital Universitario La Paz. Madrid

**Montón Soler C**

Unidad de Fibrosis Quística. Servicio de Neumología. Hospital de  
Sabadell. Corporació Sanitària i Universitària Parc Taulí. Sabadell  
Barcelona

**Moráis López A**

Unidad de Nutrición Infantil y Enfermedades Metabólicas. Hospital  
Universitario Infantil La Paz. Universidad Autónoma de Madrid  
Madrid

**Morales Pérez P**

Servicio de Inmunología. Hospital 12 de Octubre. Madrid

**Muñoz Calvo M T**

Servicio de Endocrinología. Universidad Autónoma  
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid

**Muñoz Codoceo R A**

Sección de Gastroenterología y Nutrición. Unidad de Fibrosis Quística  
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid

**Navarro Merino M**

Sección de Neumología Infantil. Unidad de Fibrosis Quística  
Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

**Oliva Hernández C**

Unidad de Neumología Pediátrica y Fibrosis Quística. Servicio de  
Pediatría. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa  
Cruz de Tenerife

**Olveira-Fuster C**

Servicio de Neumología. Unidad de Fibrosis Quística y Bronquiectasias  
Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

**Olveira-Fuster G**

Unidad Clínica de Endocrinología y Nutrición. Unidad de Fibrosis  
Quística y Bronquiectasias. Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga

**Paisano Felipe Y**

Unidad de Reproducción Asistida. Hospital Universitario Príncipe de  
Asturias. Alcalá de Henares. Madrid

**Pedróñ Giner C**

Sección de Gastroenterología y Nutrición. Unidad de Fibrosis Quística  
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid

**Pérez Frías J**

Sección de Neumología Infantil. Servicio de Pediatría. Hospital  
Regional Universitario Carlos Haya (Materno-Infantil) Málaga

**Pérez Ruiz E**

Sección de Neumología Infantil. Servicio de Pediatría. Hospital  
Regional Universitario Carlos Haya (Materno-Infantil). Málaga

**Pérez Ruiz M**

Laboratorio de Fisiología del Ejercicio P-102  
Universidad Europea de Madrid. Madrid

**Prados Sánchez C**

Servicio de Neumología. Unidad de Fibrosis Quística  
Hospital Universitario La Paz. Madrid

**Quintana Gallego E**

Unidad de Fibrosis Quística Pediátrica-Adultos  
Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla

**Ratjen F**

Department of Pediatric Respiratory Medicine  
The Hospital for Sick Children. Toronto. ON. Canada

**Salcedo Posadas A**

Unidad de Neumofisiología y Pruebas Funcionales. Hospital  
Materno-Infantil Gregorio Marañón. Unidad de Fibrosis Quística  
Interhospitalaria Hospital Infantil Universitario Niño Jesús - Hospital  
General Universitario Gregorio Marañón - Hospital Universitario La  
Princesa. Madrid

**Sánchez Zapardiel E**

Servicio de Inmunología. Hospital 12 de Octubre. Madrid

**Sánchez Solís M**

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca.  
Universidad de Murcia. Murcia

**Sanz Herrero B**

Servicio de Psiquiatría y Psicología. Unidad de Fibrosis Quística  
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid

**Séculi Palacios J L**

Unidad de Neumología y Fibrosis Quística. Servicio de Pediatría  
Hospital San Juan de Dios. Barcelona

**Sequeiros González A**

Sección de Neumología Infantil. Unidad de Fibrosis Quística  
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid

**Sirvent Gómez J**

Unidad de Neumología Pediátrica  
Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. A Coruña

**Solé A**

Unidad de Trasplante Pulmonar y Fibrosis Quística  
Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

**Sojo Aguirre A**

Pediatría. Unidad de Fibrosis Quística. Hospital de Cruces. Barakaldo  
Bizkaia

**Tellería Orrriols J J**

Instituto de Biología y Genética Molecular  
Universidad de Valladolid/CSIC. Valladolid

**Tiddens HAWM**

Department of Pediatric Pulmonology and Allergology  
Department of Radiology. Erasmus Medical Centre Rotterdam Sophia  
Children's Hospital. Rotterdam. The Netherlands

**Urgellés Fajardo E**

Servicio de Neumología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz.  
Madrid

**Ussetti P**

Servicio de Neumología. Unidad de Trasplante Pulmonar  
Hospital Universitario Puerta de Hierro - Majadahonda. Madrid

**Vázquez Cordero C**

Unidad de Fibrosis Quística Pediátrica y de Adultos  
Hospital de Cruces. Baracaldo. Vizcaya

**Villa Asensi J R**

Sección de Neumología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús  
Madrid



---

## AGRADECIMIENTOS

---

La transmisión del conocimiento exacto y conciso de los avances médicos es la finalidad de todas nuestras actuaciones científicas. Tras muchos años de trabajo con pacientes con Fibrosis Quística, hemos sentido la necesidad de divulgar en el ámbito sanitario los avances que se han conseguido últimamente sobre esta enfermedad. Todo esto ha constituido el objetivo de la realización de este libro.

Para ello, se ha llevado a cabo una puesta al día de los aspectos relacionados con la Fibrosis Quística mediante la colaboración de un grupo de profesionales de reconocido prestigio en todo el mundo, españoles y de otras nacionalidades, expertos en esta materia, que han querido sumarse a la consecución de esta obra.

Agradecemos a todos estos especialistas y compañeros la dedicación y el entusiasmo con el que han colaborado.

También queremos agradecer al grupo Praxis Pharmaceutical su participación en la publicación de este libro, resaltando el apoyo continuado en la difusión y mejor comprensión de esta enfermedad.

Deseamos que este esfuerzo, siempre estimulado por los enfermos que tanto nos han enseñado y motivado y por las diferentes asociaciones de afectados, dé el fruto que todos esperamos.

Y a ellos, a nuestros pacientes, con el fin de mejorar su bienestar y su calidad de vida, va dedicado este libro.

**A Salcedo  
S Gartner  
RM Girón  
MD G. Novo**



---

## PRÓLOGO

---

Hablar de Fibrosis Quística (FQ) en el Siglo XXI no es nada extraño. Hablar de FQ hace 50 años era un hecho extraordinariamente raro. ¿Qué ha sucedido en este período de tiempo? Simplemente, que entonces la enfermedad era siempre mortal a lo largo del primer año de la vida. Que el diagnóstico solo se efectuaba en muy pocos hospitales de nuestro país. Que no se disponía de ningún tratamiento mínimamente eficaz. Que la inmensa mayoría de los médicos no sabíamos prácticamente nada con respecto a la enfermedad. Todos estos hechos y otros muchos, se han ido superando a lo largo de los años, y la finalidad de los editores de este libro de presentarnos cuál es la situación actual de la enfermedad, y cuáles son los mecanismos de que disponemos para su manejo, la han alcanzado de manera sobresaliente.

Partiendo de estos hechos, se comprende fácilmente la alegría, la ilusión y la satisfacción que me ha producido colaborar en este libro.

Dos de los editores, Antonio Salcedo y María Dolores García Novo, ya publicaron en el año 1997 un libro dedicado a esta enfermedad.

Estábamos en los inicios del gran salto.

No existían problemas en cuanto al diagnóstico mediante la prueba del sudor con pilocarpina, pero su aplicación no se había extendido todavía de manera universal. Había despegado ya la terapéutica anti-*pseudomonas*, ya fuera por vía endovenosa o inhalatoria. El grave problema de la desnutrición propia de estos pacientes se podía resolver en la mayoría de los casos con la introducción de fermentos pancreáticos con cubierta entérica. Ya eran muchas las Unidades de FQ repartidas por nuestra geografía. A finales de 1989 se había identificado el gen de la FQ, pero todavía se tipificaban pocas mutaciones, y eran muchos de nuestros enfermos a los que aún no se les efectuaba un estudio adecuado capaz de identificar su anomalía genética. Las Asociaciones contra la FQ habían despegado también. Su organización, su trabajo, y su influencia empezaban a dar sus frutos. La Sociedad Científica Española de FQ también empezaba a pisar firme.

¿Se ha producido ya el gran salto?

En mi opinión, sí. Desgraciadamente, no ha sido todavía el definitivo, aunque probablemente estamos de nuevo en los inicios. Basta decir que la mediana de supervivencia supera ya en estos momentos los 40 años.

La genética molecular, en el aspecto clínico, es un hecho en todas las Unidades de FQ, y a esto hemos de añadir el cribado neonatal que se realiza ya en la mayoría de las comunidades de España. Casi todos nuestros niños se diagnostican en el curso de las primeras semanas de la vida mediante el estudio molecular y la prueba del sudor.



En el campo de la investigación, la estructura y la expresión del gen han alcanzado su máximo desarrollo, y en cuanto a la fisiopatología de la enfermedad, y la anomalía del aclaramiento mucociliar, han dado lugar a la puesta en marcha de nuevos e interesantes modelos terapéuticos.

La aparición de nuevos antimicrobianos y nuevas estrategias terapéuticas frente a la infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa*, en ocasiones por vía endovenosa y fundamentalmente por vía inhalatoria, ha cambiado también el pronóstico de la infección por nuestro enemigo más acérrimo.

Otro éxito alcanzado en estos últimos años es el trasplante de pulmón. Son varias las Unidades que en España han desarrollado esta línea terapéutica, y con resultados altamente satisfactorios.

Con el descubrimiento del gen en 1989 se abrió un campo en apariencia definitivo, la terapia génica. Desgraciadamente las cosas no están evolucionando tan rápidamente como se pensó en un principio, pero en contrapartida, la terapia proteica es el punto donde actualmente se acumula el índice más alto de nuestra esperanza.

Es evidente que estos y otros muchos aspectos novedosos de la enfermedad configuran lo que he llamado el gran salto producido desde la publicación del anterior libro en 1997.

Todos aquellos que de una u otra manera estamos relacionados con la FQ necesitábamos este nuevo libro. A Antonio Salcedo, Silvia Gartner, María Dolores García Novo y Rosa Girón, editores, todos aquellos que nos movemos en el campo de la FQ los conocemos y sabemos de su gran experiencia y gran capacidad científica. He de felicitarlos por la muy buena distribución de los capítulos, y a los múltiples autores por su excelente ejecución. La mayoría de los profesionales de nuestro país experimentados en el estudio y tratamiento de los enfermos de FQ participan en la elaboración del libro. Pero, a esto hemos de añadir otro hecho a mi modo de ver fundamental. Los avances de estos últimos años, que tanto están cambiando el espectro de la enfermedad, están aquí descritos por los propios autores que nos han sorprendido con sus publicaciones en las revistas de mayor prestigio.

Así que pienso que nos hallamos ante un libro trascendental, para todo aquel que trabaja o desea trabajar en el campo de la FQ.

No tengo ninguna duda de que la ilusión, el esfuerzo y el entusiasmo con el que editores, autores y todos aquellos que han colaborado en la edición de este extraordinario libro, se verán indudablemente recompensados por el éxito del mismo.

Solo me resta decir que para mí ha sido un honor, un orgullo y una satisfacción poder expresar en este prólogo mi felicitación y mi alegría por la publicación de este libro que representa un gran paso hacia delante en esta especial comunicación que existe entre los que padecen esta enfermedad y los que intentamos aliviarla.

**Nicolás Cobos**

CONSULTOR EMÉRITO  
UNITAT DE PNEUMOLOGÍA Y FIBROSI QUÍSTICA  
HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON  
BARCELONA



SECCIÓN I  
Introducción

*“Pobre niño aquel  
al que al besarle su frente sabe a sal,  
un embrujo pesa sobre él  
y no tardará en morir”*

## Introducción

---

# FIBROSIS QUÍSTICA: DEL AYER AL HOY

---

### **Carlos Bousoño García**

Sección de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Servicio de Pediatría  
Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

### **Javier Pérez Frías**

Sección de Neumología Infantil. Servicio de Pediatría. Hospital Regional  
Universitario Carlos Haya (Materno-Infantil). Málaga

## RESUMEN HISTÓRICO: LOS PRIMEROS CINCUENTA AÑOS

Mucho antes de que la Fibrosis Quística (FQ) se reconociese como una entidad patológica, existían observaciones recogidas en el antiguo folclore popular del norte de Europa en las que se aseguraba que los niños que al besarlos tenían sabor salado, estaban embrujados y morirían precozmente. De esta forma, en un manuscrito alemán del siglo XV (*Codex Latinus Monacensis 849*), se recoge la bendición "Wider Elbe" contra las enfermedades de los niños encantados. Dicho códice recomienda lamer la nariz del niño, supuestamente encantado, para averiguar si tiene o no sabor salado *-so sint es dy elbe-*. Es la primera documentación escrita que relaciona el sabor salado con una posible enfermedad, relación que hoy es ampliamente conocida con la FQ.

Según trabajos de X. Estivill y su grupo, el gen de la FQ pudo aparecer hace aproximadamente 52.000 años. Evidentemente, no poseemos testimonios tan antiguos sobre la clínica de la enfermedad.

En el año 1606 surge una descripción relacionada con este tema en la literatura médica de nuestro Siglo de Oro; el Dr. D. Juan Alonso y de los Ruyzes de Fontecha, Profesor de Medicina de la Universidad de Alcalá, en su libro "Diez privilegios para mugeres preñadas" dice: "... que se conoce a la gente embrujada, si al rascarles en la frente, uno después nota un sabor salado en los dedos". Otras referencias al sabor a sal y su relación con el encantamiento de los niños se dan en la literatura europea del siglo XVII.

Probablemente, la primera descripción anatomopatológica macroscópica del proceso se debe al holandés Peter Paaw, quien en 1595, en Leiden, realizó la autopsia de una niña de once años y describe: "Se suponía que estaba hechizada". "Había tenido síntomas extraños durante ocho años. La niña estaba muy flaca y agotada por la fiebre

prolongada. El páncreas estaba abultado, cirroso y de color blanco brillante después de cortarlo y abrirlo". "La causa de muerte fue el páncreas", concluye *Paaw*. Vemos aquí la relación entre la superstición o hechizo y la causa orgánica de la enfermedad que nos ocupa. También de Holanda es la observación de *Gerardus Blasius* (1677) sobre el páncreas cirroso de un niño de nueve años fallecido a quien estudió.

Una de las primeras "Historias Clínicas" fue la realizada por *Georg Seger* -de Thorm, Polonia- en 1673. Refiriéndose a una niña de tres años de edad recoge la presencia de fiebre, vómitos, diarrea, dificultades para ganar peso e inanición prolongada. Tras su muerte, poco después, la autopsia -practicada por *Bartholomeus Taubenheim*- mostró un páncreas endurecido y cirroso.

*Nils Rosen von Rosenstein* (1706 - 1773), eminente pediatra sueco, en su libro sobre enfermedades infantiles describe un cuadro, dentro del apartado genérico de los procesos diarreicos, al que denomina "fluxus coeliasus", que se caracterizaba por la presencia de diarrea, distrofia, falta de medro y debilidad; pese a ello los enfermos tenían un apetito voraz. Describe además dilataciones en manos y pies y un vientre distendido. El páncreas estaba endurecido. Probablemente eran en su mayoría enfermos con FQ.

*Carl Von Rokitansky* describe -en la pujante Viena de 1838- los resultados de una autopsia. Se trataba de un feto de siete meses de gestación, sin signos de vida postnatal, en el que se detectó una perforación de intestino delgado y flujo de meconio libre en la cavidad peritoneal con reacción inflamatoria. Presumiblemente se trataba de lo que hoy conocemos como íleo meconial.

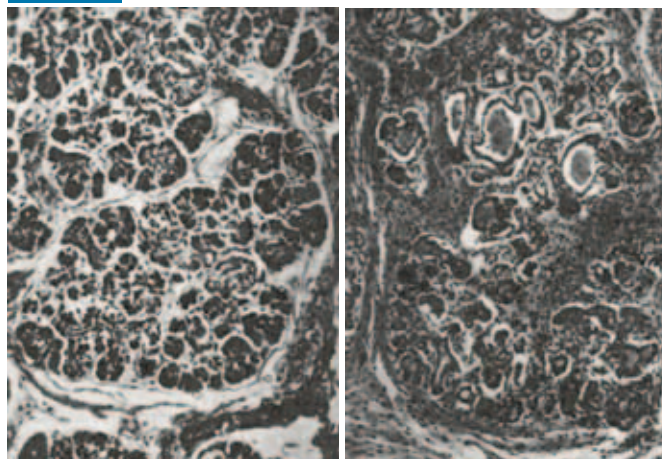
En 1850, *Alois Bednar*, en Viena también, describe un caso similar en un recién nacido vivo que murió al sexto día de vida. Más o menos coincidentes en el tiempo se describen y publican cuadros similares en Inglaterra.

La primera descripción de la clínica e histopatología de la FQ se debe a *Dorothy Andersen* (Fig.1), patóloga del hospital de niños de Nueva York, quien publicó en 1938 una detallada revisión de los signos de esta enfermedad incluyendo la asociación con el íleo meconial (1). Esta autora atribuía la enfermedad a una deficiencia de vitamina A. Unos años antes, en Europa, *Fanconi* (1936) había descrito un síndrome celíaco con insuficiencia pancreática y bronquiectasias que, sin duda, correspondía a pacientes con FQ.

*Farber*, en 1943, propuso el término de mucoviscidosis, en base a los hallazgos observados en las autopsias de pacientes fallecidos por FQ (2), nombre que se sigue utilizando en la actualidad. Del estudio de 47 familias con pacientes que padecían esta enfermedad, *Andersen y Hodges* (1945) concluyeron que la incidencia familiar observada era concordante con una herencia autosómica recesiva. En aquellos años, el diagnóstico se realizaba por la existencia de familiaridad, insuficiencia pancreática y afectación pulmonar crónica.

*Bodian*, en 1952, elaboró la teoría patogénica de que las lesiones que observaban en el páncreas, pulmón, hígado y conductos deferentes se debían a secreciones anormalmente espesas que taponaban los conductos excretorios de las glándulas exocrinas, produciéndose secundariamente la dilatación quística, fibrosis y destrucción de la glándula. Este autor describió por primera vez la cirrosis biliar focal, lesión patognomónica de la FQ en el hígado (3).

FIGURA 1



Preparaciones histopatológicas del páncreas de pacientes afectados de FQ (*Andersen DH; 1938*).

Ese mismo año, en Nueva York, se produjo una ola de calor que originó que muchos pacientes con FQ sufrieran deshidrataciones con alcalosis hipoclorémica y postración. *Di'Sant Agnese*, investigando la causa de estas pérdidas excesivas, llegó a la conclusión de que se debían a la eliminación anormal de cloro por el sudor (4). Posteriormente, la determinación de cloro y sodio en sudor se convirtió en el mejor método diagnóstico de FQ. Inicialmente, se sometía a los pacientes a altas temperaturas para inducir la sudoración, lo cual no estaba exento de riesgos, pero en 1959, mediante el test de iontoforesis con pilocarpina diseñado por *Gibson y Cook*, se pudo realizar de forma segura, siendo hasta la fecha una prueba diagnóstica que no ha sido superada (5).

Durante la década de los años 50-60, aunque la causa fundamental de lesión se desconocía, se fueron perfilando las diferentes formas clínicas. *Shwachman* fue el primero que publicó que el 15% de los pacientes no tenían afectación pancreática, y estableció un sistema de puntuación clínico de gravedad que todavía hoy se sigue utilizando (6).

Los recién nacidos con íleo meconial tenían un pronóstico sombrío: cerca del 50% fallecían. La realización de una técnica denominada ileostomía por *Bishop y Koop*, permitió salvar muchas vidas (7). Más tarde, en 1965, *Noblett* utilizó el Gastrografín® en el íleo meconial no complicado, lo que consiguió la curación de los niños sin realizar procedimientos quirúrgicos (8).

Otros avances en el campo de la farmacología, como la aparición de penicilinas resistentes a betalactamasas y la introducción de fermentos pancreáticos con cubierta entérica, que impiden la inactivación de la lipasa por el ácido clorhídrico del estómago, contribuyeron de manera decisiva a la supervivencia de estos enfermos.

En 1983, el descubrimiento por *Quinton* de que el defecto específico de la FQ era una reabsorción defectuosa del cloro a nivel de las células epiteliales del epitelio glandular, marcó un cambio en la investigación de esta enfermedad (9).

## CONTRIBUCIÓN DE LA GENÉTICA MOLECULAR

La FQ es una enfermedad genética autosómica recesiva, crónica y potencialmente letal, que afecta aproximadamente a 1 de cada 4.500 nacidos vivos entre los caucásicos. El gen FQ de AMPc / PKA-dependiente, que requiere ATP, codifica para una proteína conocida como CFTR (regulador de la conductancia transmembrana de la FQ), que actúa como canal principal del cloro de la membrana e influye en otros (calcio, sodio, etc.); suele localizarse en la membrana apical del epitelio secretor de las glándulas mucosas de vías aéreas, digestivas y reproductoras, y en las serosas del sudor y saliva (fue denominada originalmente también como *Disexocrinosis congénita familiar*).

La búsqueda del gen FQ fue un proceso largo y arduo. Se inició a principios de los 80, cuando ya se conocía que existía un defecto en el transporte iónico. A pesar de que numerosos trabajos de investigación se dirigieron a definir la proteína anómala de la FQ, esta permanecía oculta, por lo que diversos investigadores decidieron buscar directamente en el genoma.

La localización de la región cromosómica donde se encontraba el gen se inició gracias al hallazgo, descrito por *Ei-berg* (1985), del ligamiento de la FQ con una enzima polimórfica, la paraoxonasa (10). Posteriormente, *Lap Chee Tsui*, en Toronto, describió un marcador en el cromosoma 7 unido tanto a la paraoxonasa como a la FQ (11). Poco después se identificaron nuevos marcadores ligados a la FQ. El gen *MET*, descubierto por *R. White*, y el marcador DNA J3,11, en el laboratorio de *Williamson*, ambos localizados en el brazo largo del cromosoma 7 (12). Al estudiar estos marcadores en familias con pacientes afectados de FQ, se pudo observar que co-segregaban con la enfermedad en el 98,5%; lo que permitió hacer el diagnóstico prenatal con muy escasos errores. *Farrall*, en 1987, con este método, pudo excluir por primera vez la presencia de FQ en un feto (13).

A pesar de que los marcadores ligados a la FQ se localizaban a escasa distancia del gen, este se mostraba esquivo, ya que los estudios familiares empleando estos marcadores habían alcanzado el límite de resolución de los estudios de ligamiento genético. El descubrimiento de enzimas de restricción que permiten reconocer polimorfismos del genoma humano junto con el desarrollo de la electroforesis en gel de campo pulsante, permitió configurar mapas más precisos de la región del cromosoma 7 donde se había acotado el gen de la FQ. A partir de este momento, la búsqueda del gen se efectuó mediante clonación y secuenciación de elementos superponibles de ADN, con “saltos” por encima de las regiones inclonables. En tres ocasiones se descubrió una secuencia de nucleótidos no metilados citosina-guanina, que habitualmente preceden el inicio de un gen, comprobándose sin embargo que no existían signos de transcripción de estas secuencias. Finalmente, a últimos de 1989, *Riordan, Rommens y Kerem*, en tres artículos en la revista *Science* comunicaron la identificación del gen de la FQ (14).

Se trataba de un gen muy grande de 250 Kb que contenía 27 exones y 26 intrones y que se transcribían en un ARNm de 6,5 Kb, que codificaba para la síntesis de una proteína de 1.480 aminoácidos. La secuenciación del ADN del gen de los enfermos con FQ, demostró la presencia de una pequeña mutación, la ausencia del triplete de bases que codifica la fenilalanina en la posición 508 de la proteína; mientras que los cromosomas normales no presentaban esta delección. Esta mutación llamada F508del se observó en el 70% de una población canadiense con FQ.

A partir del ADN clonado se predijo la estructura proteica; esta contenía doce regiones hidrófobas que presumiblemente estaban ancladas en la bicapa lipídica de la membrana celular y una gran región intracitoplasmática que se llamó “dominio R”, que contenía múltiples lugares para la fosforilización y otras dos pequeñas regiones de fijación a nucleótidos con capacidad de unión a ATP. Esta proteína tenía una estructura similar a las proteínas transportadoras dependientes de ATP que se encuentran en organismos uni y pluricelulares, encargadas de exportar macromoléculas al exterior mediante la energía obtenida a partir de la bomba ATP. Al producto del gen, *Riordan* lo llamó: regulador de la conductancia transmembrana de la FQ (CFTR) (15).

*Quinton* había descrito un defecto en el transporte del cloro en las células del epitelio glandular de los pacientes con FQ. En base a esta observación, los estudios de *Welsh* (1990) sobre los canales de cloro en las células epiteliales de las vías aéreas y glándulas sudoríparas, demostraron que la secreción de cloro estaba alterada en la FQ, particularmente la actividad mediada por AMPc (15), por lo que después del aislamiento del gen, *Drumm* transfectó *in vitro* células de enfermos con FQ con ADN clonado, demostrando que se corregía el defecto de impermeabilidad al cloro en el cultivo celular (16). La primera evidencia de que CFTR era un canal de transporte de cloro fue obtenida por *Kartner* al lograr la expresión de dicha proteína en una línea celular de invertebrados, que no poseen conductancia para el cloro (17).

Por técnicas inmunocitoquímicas, el ARNm de CFTR se ha identificado en las glándulas submucosas del pulmón humano, glándulas sudoríparas, páncreas, criptas intestinales y conductos biliares, todos ellos tejidos donde se expresa CFTR y sorprendentemente en grandes cantidades en los túbulos proximales y distales del riñón, donde no se expresa la enfermedad, quizá debido a una vía alternativa de eliminación del cloro.

## SITUACIÓN ACTUAL. NUEVAS TERAPIAS

Hoy en día, la supervivencia de los pacientes con FQ se ha incrementado notablemente, gracias a un mejor conocimiento de la fisiopatología de esta enfermedad y al tratamiento multidisciplinario de estos enfermos; de tal manera, que la mediana de supervivencia, que en los años 40 no era mayor de un año, es actualmente superior a los 35.

Las piedras angulares del tratamiento siguen siendo conseguir una nutrición óptima, disminuir la obstrucción pulmonar mediante fisioterapia respiratoria y ejercicio, junto al tratamiento precoz de la infección pulmonar.

Pero, también se dispone de un nuevo arsenal terapéutico dirigido en su gran mayoría a corregir el defecto básico pulmonar, ya que este órgano es el que determina la supervivencia.

Desde las primeras descripciones de la enfermedad FQ se ha recorrido un largo y fascinante camino, en el que gracias a la aportación de brillantes descripciones clínico-patológicas y posteriormente a la aplicación de técnicas de biología y genética molecular, se ha llegado a conocer el defecto básico y se comienza a vislumbrar en un futuro, quizá no muy lejano, la curación de esta enfermedad.

Aunque los primeros pasos de la terapia génica no dieron los resultados esperados (vectores virales y liposomas que transferían una copia de *CFTR* normal), la moderna ingeniería genética tiene en fase de ensayos clínicos o estudios piloto otros tratamientos dirigidos a corregir, al menos a nivel pulmonar, las anomalías en el transporte iónico y la inflamación; otras terapias a nivel celular para reparar las alteraciones de la proteína anómala; y finalmente, otras estrategias muy prometedoras como el empleo de ADN empaquetado que permitiría reparar definitivamente todas las mutaciones del gen.

En este momento, hay más de 1.700 mutaciones conocidas que afectan a *CFTR*, muchas de las cuales dan lugar a un fenotipo patológico. Alrededor del 75% de los alelos FQ contienen la mutación F508del que consiste en la pérdida de un codón, que lleva a la ausencia de una fenilalanina en la posición 508 de la proteína. Esta proteína alterada no llega a la ubicación correcta en la superficie de la membrana celular y es destruida por el proteasoma. La pequeña cantidad que llega a la ubicación correcta funciona mal. Es evidente que la cohorte de pacientes con el alelo F508 es un blanco importante para la intervención terapéutica.

Hace ya más de dos décadas desde que el gen de la FQ fue descubierto y durante este tiempo se han investigado a fondo las propiedades de *CFTR*, lo que ha permitido que recientemente se hayan producido avances en el enfoque farmacoterapéutico. Ensayos clínicos en curso han producido resultados fascinantes en los que parece obtenerse un beneficio clínico. Se han diseñado ingeniosas estrategias para identificar genotecas muy grandes con el fin de diseñar agentes **correctores** que logren la normalización del *CFTR* mutante, y su inserción en la membrana, o bien **potenciadores** capaces de activar la *CFTR* mutante que está correctamente ubicada pero es hipofuncionante.

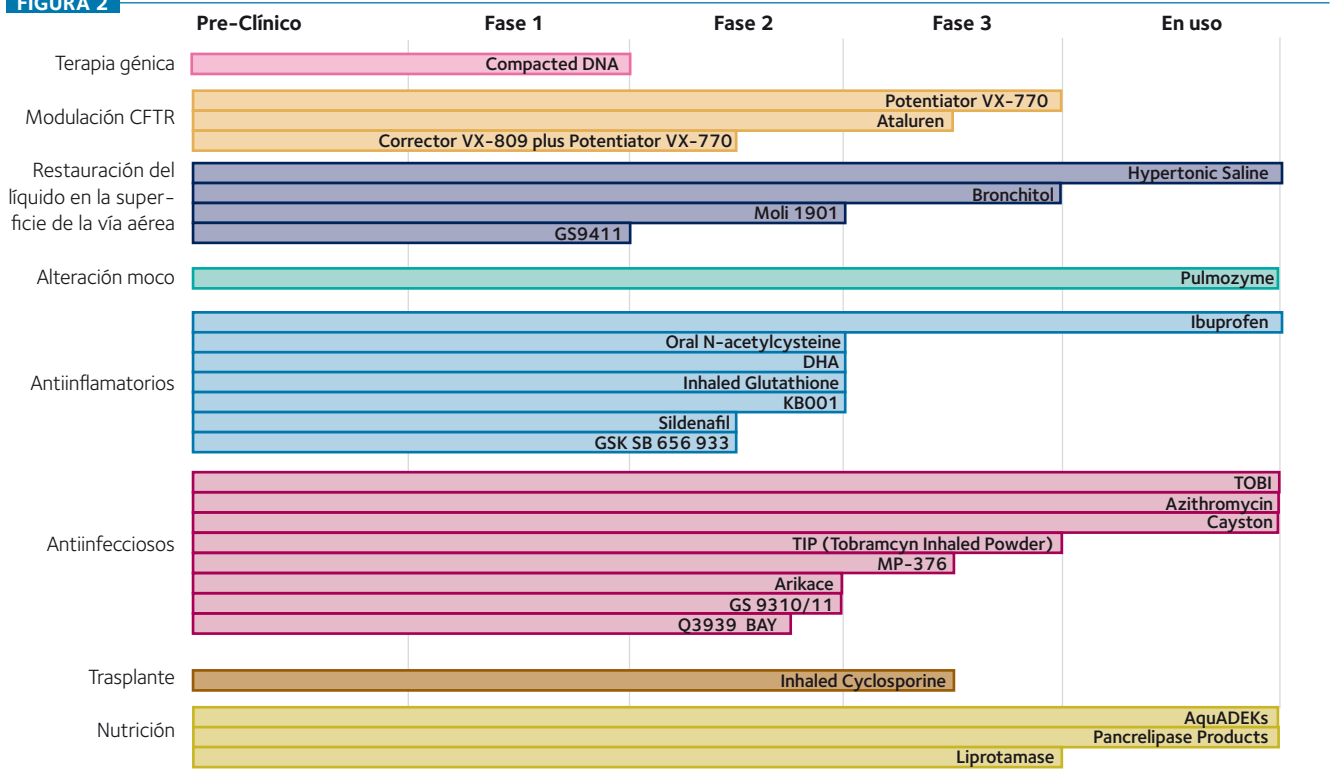
Otra misión importante de *CFTR* en las vías aéreas es mantener unas características normales del líquido superficial periciliar de la vía aérea. En la FQ la situación se complica porque los canales epiteliales de sodio (ENaC) no están debidamente regulados. Así, una estrategia adicional para el tratamiento de la FQ es el uso de agentes inhibidores de ENaC, ya sean solos o como complemento a la corrección de *CFTR* y/o potenciadores. Algunos de estos compuestos se encuentran actualmente en fase de ensayo clínico.

Recientemente ha sido posible curar en ensayos clínicos a pacientes con una de las mutaciones graves (G551D), lo que abre fundadas esperanzas para el futuro. La Fundación FQ Americana (CFF) propone una "parrilla de salida" de las posibles terapias que están actualmente en desarrollo, a inicios de febrero de 2011 (<http://www.cff.org/research/DrugDevelopmentPipeline/>) (Fig.2).

## I. TERAPIA GÉNICA

Se están explorando formas de introducir copias normales del gen en las vías respiratorias de la FQ. Copérnico Therapeutics, propone el uso de **ADN empaquetado** (PLAS-min™) no viral para introducir copias normales del gen en las vías aéreas de la FQ. El ensayo en fase I demostró cambios de potencial eléctrico del epitelio nasal que indujo flujo de cloruro en los pacientes con FQ, aunque sin evidencia de expresión génica. El producto de terapia génica está siendo reformulado antes de emprender nuevos ensayos clínicos adicionales en un intento de mejorar la cantidad y la duración de la expresión génica.

FIGURA 2



Parrilla de salida de nuevos fármacos (Drug development pipeline).

## II. MODULACIÓN DE CFTR

Estas terapias están diseñadas para corregir la función de la proteína CFTR defectuosa codificada por el gen de la FQ, permitiendo que el cloruro y el sodio puedan moverse correctamente dentro y fuera de las células que recubren los pulmones y otros órganos.

- VX-770** (Vertex Pharmaceuticals): VX-770 es un nuevo compuesto llamado “potenciador” que puede actuar sobre la proteína CFTR y ayudar a abrir el canal de cloro en las células. Se ha completado la fase 1 en voluntarios sanos y pacientes con FQ. Un estudio en fase 2 en enfermos con FQ, con al menos una copia de una mutación G551D en el gen de la FQ, ha demostrado mejoras en las medidas biológicas de la función de CFTR (diferencia de potencial nasal y cloruro en el sudor) y en el registro clínico de la función pulmonar ( $FEV_1$ : volumen espiratorio forzado en el primer segundo). Dos estudios en fase 3 (uno para niños y otro en adolescentes y adultos), han completado el reclutamiento en el verano de 2010.
- Ataluren** (PTC Therapeutics): antes conocido como PTC124, se trata de una novedosa composición de pequeñas moléculas, que promueve la lectura a través de los codones de finalización prematura en el ARNm de la CFTR. Su objetivo es tratar a los pacientes con FQ que tienen lo que se conoce como una “mutación sin sentido”. La terapia se ha mostrado segura, disponible por vía oral y bien tolerada en una fase 1. Un estudio en fase 2 en pacientes con FQ realizado en Estados Unidos e Israel ha demostrado la seguridad y resultados biológicos positivos. El ensayo en fase 3 es un estudio de 48 semanas de tratamiento con Ataluren en personas con FQ de edad superior a 6 años, habiéndose completado su registro de entrada en otoño de 2010. El objetivo principal del ensayo es determinar si Ataluren puede mejorar la función pulmonar en personas con la enfermedad.

- **VX-809** (Vertex Pharmaceutical): VX-809 es un “corrector” que ayuda a transportar la proteína CFTR deficiente al lugar que le corresponde en la membrana celular de la vía aérea y mejorar su función como canal de cloruro. Un ensayo en fase 2a en pacientes con FQ con la mutación F508del, se completó en 2009. Otro ensayo de VX-809 plus VX-770, está en curso.

### III. RESTAURACIÓN DE LAS PROPIEDADES DEL LÍQUIDO DE SUPERFICIE DE LA VÍA AÉREA

Las alteraciones en el transporte de sal dentro de las células favorecen la deshidratación del moco, haciendo que se vuelva espeso y pegajoso. Existen diversas terapias dirigidas a mejorar el movimiento de sales dentro y fuera de las células, permitiendo que la mucosidad esté mejor hidratada y, por tanto, se aclare con mayor facilidad.

- **Solución salina hipertónica:** un ensayo en fase 3 en Australia ha demostrado efectos beneficiosos sobre la salud pulmonar en los pacientes con FQ. La solución salina hipertónica está en uso clínico en Europa, EE.UU. y Australia. Existe otro estudio para determinar si los pacientes más jóvenes se beneficiarían de esta terapia inhalada.
- **Denufosal** (Patrocinado por Inspire Pharmaceuticals): este agente pretende corregir el defecto del transporte de iones en la FQ. En junio de 2008, Inspire anunció los resultados de primera línea de TIGER-1, su primera fase 3 de prueba con Denufosal en FQ. El ensayo demostró significación estadística para su objetivo principal de cambio positivo en el FEV<sub>1</sub>. Sin embargo, el segundo ensayo pivote en fase 3 con Denufosal no mostró ningún beneficio clínico (TIGER-2). La compañía está revisando todos los datos antes de tomar una decisión sobre si se deben hacer estudios adicionales. No obstante, los ensayos previos no demuestran eficacia clínica.
- **Bronchitol®** (Patrocinado por Pharmaxis): un ensayo en fase 3 de Bronchitol® (manitol inhalado polvo seco) completó el reclutamiento de pacientes en Estados Unidos y Canadá en 2009. En teoría, debería ayudar a rehidratar las secreciones, mejorando su eliminación de las vías aéreas. Los ensayos en Australia y Europa apoyan esta hipótesis.
- **Moli 1901** (Patrocinado por Lantibio): este agente modifica la permeabilidad de membrana, favoreciendo el trasiego de iones en el epitelio respiratorio. Un ensayo en fase 1 demostró su seguridad. La fase 2 controlada con placebo, de dosis múltiples, de prueba en Europa, ha demostrado cambios positivos en la función pulmonar con dosis más altas, aunque no se han publicado aún sus resultados.
- **Gilead GS9411** (Patrocinado por Gilead, inicialmente como Parion 552): se trata de un agente que bloquea la absorción de sodio por el epitelio respiratorio, favoreciendo así el intercambio con cloro. El primer ensayo ha completado la fase 1.

### IV. NORMALIZACIÓN DE LA ALTERACIÓN DEL MOCO

Otra estrategia terapéutica disponible es la dirigida a fluidificar las secreciones. El esputo es una mezcla de glicoproteínas, agua y electrolitos; en los pacientes con FQ existe además una gran cantidad de ADN proveniente de los neutrófilos pulmonares, en respuesta a la infección crónica. Este ADN contribuye sobremedida a aumentar la viscosidad del moco.

La DNasa humana ha sido clonada y purificada, habiéndose comprobado mediante estudios *in vitro* que hidroliza el ADN extracelular del esputo purulento de estos enfermos. Estos hallazgos condujeron a la realización de ensayos clínicos que han demostrado que por vía aerosolizada la rhDNasa es eficaz, ya que fluidifica las secreciones,



mejora el aclaramiento de las mismas y enlentece el deterioro pulmonar (21). Hoy en día existen grandes series de pacientes con FQ tratados durante largo tiempo con esta enzima. La respuesta individual a la terapia ha sido muy variable; este hecho y su alto coste hacen que el tratamiento deba ser valorado de forma individual.

- **Pulmozyme®** (Genentech): aprobado en 1993, actualmente se utiliza en más de 18.000 pacientes en Estados Unidos. Los ensayos clínicos se realizaron en la red de la CFF.

## V. ANTIINFLAMATORIOS

- **Ibuprofeno:** los ensayos financiados por la CFF demostraron en 1994 una menor reducción de la función pulmonar en el grupo de tratamiento que en el grupo control. Este efecto fue mayor entre los 5 y 13 años. Sus inconvenientes son los propios de los antiinflamatorios no esteroideos. Está en desuso en muchos centros al no existir promotores industriales interesados.
- **N-acetilcisteína oral** (BioAdvantex): un antioxidante oral, la N-acetilcisteína, reemplaza los niveles de glutatión en los neutrófilos. Un ensayo controlado con placebo de 12 semanas de duración en la Universidad de Stanford ha demostrado una reducción de la inflamación con cambios en la función pulmonar. Un ensayo en fase 2b en varios centros completó su período de inclusión inicial en 2010.
- **DHA:** los pacientes con FQ tienen alteración de los ácidos grasos esenciales (AGE), con un aumento del ácido araquidónico (AA) y déficit del ácido docosahexaenoico (DHA) asociado a un cociente  $\omega-6/\omega-3$  aumentado, lo que favorece un estado de inflamación permanente. Los estudios en animales demostraron que la administración de DHA oral a ratones recién nacidos promueve la diferenciación de los neumocitos tipo II y favorece la mayor producción de surfactante. En los estudios de suplementación de DHA en ratones *cftr-/cftr-* se ha demostrado su utilidad para corregir la alteración del perfil de AGE, aumentando los niveles de DHA y disminuyendo los de AA, lo que se asoció a una modificación de la anatomía pancreática (disminución de la dilatación de los acinis pancreáticos) y a una mejoría de la estructura de la vellosidad intestinal. Se constató que estos efectos eran específicos de la administración del DHA y no se producían cuando se administraban otros ácidos grasos o aceites de pescado, lo cual sugiere que la administración exógena de DHA puede tener un papel en la corrección bioquímica de la alteración del perfil de los AGE y también un potencial como terapia antiinflamatoria en FQ. La Universidad de Massachusetts ha iniciado un estudio piloto en 2003 para examinar el efecto de una fórmula infantil fortificada con DHA sobre la patogénesis de la FQ en 120 pacientes recién diagnosticados en 16 centros. El estudio se ha completado y los datos estarán disponibles en breve.
- **Glutatión:** un estudio en fase 2 con glutatión inhalado se ha completado en Alemania, y los resultados estarán disponibles próximamente.
- **KB001** (Farmacia KaloBios): KB001 es un fragmento Fab monoclonal humanizado que apunta a un factor de virulencia de *Pseudomonas aeruginosa* (sistema de secreción tipo III). El mecanismo por el cual KB001 se prevé que pueda proporcionar un beneficio clínico para los pacientes con FQ es mediante la reducción de la inflamación local en el pulmón asociada a este factor de virulencia.
- **Sildenafil** (Revatio®): basado en el trabajo previo realizado por investigadores de la Universidad de Nuevo México, los médicos están examinando si el sildenafil puede reducir los marcadores de la inflamación de las vías aéreas y otras medidas de la infección en pacientes con FQ, así como alterar la percepción del paciente de su propio bienestar.
- **GSK SB 656933** (GlaxoSmithKline): un ensayo en fase 1 ha demostrado su seguridad. Otro ha sido iniciado en el otoño de 2009.

## VI. ANTIINFECCIOSOS

Los compuestos de esta categoría están siendo evaluados para determinar su eficacia en la lucha contra las infecciones pulmonares agudas y crónicas mediante la eliminación de la infección bacteriana en las vías aéreas.

- **TOBI®** (Novartis Pharmaceuticals - CFF / Children 's Hospital de Seattle): se han desarrollado aerosoles de tobramicina inhalada (Licencia inicial de Chiron) que han cambiado el devenir natural de la infección pulmonar positivamente, recibiendo la aprobación de la FDA en 1997. Actualmente, está siendo utilizado por más de 15.000 pacientes en todo el mundo. Más recientemente, Novartis Pharmaceuticals está desarrollando tobramicina en forma de polvo para permitir un acceso más rápido, con un régimen de dosificación más conveniente. Un ensayo en fase 3 ha completado la inscripción de participantes.
- **Azitromicina** (Pfizer): utilizada a gran escala, estudio completado en 2002. En los pacientes con infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa*, estos antibióticos orales reducen la inflamación pulmonar y provocan aumento de peso y disminución de la tasa de hospitalización. Dos estudios de seguimiento están en curso.
- **Cayston®** (Gilead Sciences): múltiples ensayos en fase 3 con aerosol de aztreonam, un antibiótico ampliamente utilizado por vía intravenosa en la FQ, se han completado y la FDA ha revisado todos los datos. Cayston® recibió la aprobación de la FDA el 22 de febrero de 2010 y llegó a estar disponible para los pacientes en marzo del mismo año.
- **MP-376:** MP-376 es una nueva formulación de levofloxacino; está siendo desarrollada por Farmacéutica MPEX para la administración en aerosol en los pacientes con FQ para el tratamiento de la infección pulmonar crónica por *Pseudomonas aeruginosa* y otras bacterias. En fase 3 comenzó a inscribir pacientes en noviembre de 2010.
- **Arikace™** (Insmed Incorporated): una formulación liposomal de amikacina en estudios con modelos animales ha demostrado que reduce la carga bacteriana de *Pseudomonas* en el pulmón. Un estudio en fase 2 también ha sido completado.
- **GS 9310/11** (Gilead Sciences): es una combinación de antibióticos inhalados (fosfomicina y tobramicina) que ha completado la fase 1 de pruebas en Australia. Un estudio multicéntrico en fase 2 en EE.UU. se completó a principios de 2010.
- **Q3939 BAY:** Bayer Schering Pharma está desarrollando una versión de su ciprofloxacino inhalado para el tratamiento de las infecciones bacterianas. La fase 2 del ensayo multicéntrico en EE.UU. completó el reclutamiento en el otoño de 2010. La fase 2 en pequeña escala en Alemania está en marcha.

## VII. TRASPLANTE

Para la situación de fracaso respiratorio terminal está disponible, desde el año 85, el trasplante pulmonar. Hasta entonces, a pesar de que esta terapéutica se realizaba en otro tipo de patologías pulmonares, los pacientes con FQ no se consideraban aptos para ella, por el miedo a las infecciones pulmonares en el postrasplante, en pacientes con infección crónica por *Pseudomonas* en tramo respiratorio alto y que precisarían ser sometidos a inmunosupresión.

No obstante, la experiencia acumulada desde entonces ha demostrado que el trasplante pulmonar es una opción válida y eficaz para los pacientes con FQ en situación de fracaso respiratorio (20).

Hoy en día la FQ supone la primera causa de trasplante pulmonar en niños y la tercera en adultos, existiendo guías de derivación, con indicaciones/contraindicaciones y manejo inmediato y a medio y largo plazo de las complicaciones, lo que resulta en una expectativa de supervivencia muy superior a otras patologías.

Uno de los aspectos novedosos en este campo lo constituye un fármaco potencial que está siendo evaluado por su capacidad para reducir las posibilidades de rechazo del órgano, que es común después del trasplante:

- **Ciclosporina inhalada** (APT Farmacia): la formulación de la ciclosporina inhalada fue evaluada en un ensayo aleatorio controlado con placebo en la Universidad de Pittsburgh. El grupo tratado con ciclosporina inhalada mostró una disminución significativa en el número de fallecimientos y en el desarrollo de rechazo crónico. Un ensayo clínico adicional ha sido solicitado por la FDA antes de que este medicamento sea aprobado para uso clínico.

## VIII. APARATO DIGESTIVO Y NUTRICIÓN

La FQ produce alteraciones a nivel de páncreas, intestino e hígado con expresión de CFTR en las células epiteliales de los conductos pancreáticos, criptas intestinales y conductos biliares, por lo que pueden existir manifestaciones clínicas dependientes de la afectación de cualquiera de estos órganos. La disfunción a nivel pancreático produce unas secreciones viscosas, deficitarias en agua y bicarbonato, que forman tapones en los ductos intralobulares y conducen a la digestión retrógrada de la glándula con desaparición de los acinis que se reemplazan por tejido fibroso con el consiguiente desarrollo de insuficiencia pancreática exocrina.

A nivel intestinal, la retención mucosa facilita la producción de secreciones espesas y viscosas, y a nivel de vías biliares se favorece la producción de una bilis menos fluida y alcalina, debido a una menor secreción de bicarbonato y agua, lo que dificulta el flujo biliar y aumenta la susceptibilidad del epitelio biliar a lesionarse debido a la acción detergente de ácidos biliares endógenos y a la presencia de agentes infecciosos. Los aspectos nutricionales constituyen una parte fundamental, ya que está demostrado que la malnutrición condiciona un empeoramiento de la función pulmonar y, por tanto, de la supervivencia. Aunque, actualmente el manejo de la insuficiencia pancreática exocrina esté en vías de superación tras la aparición de enzimas micronizados con cubierta entérica y una dieta libre rica en grasas, lo cierto es que siempre se requerirá el concurso de los gastroenterólogos y expertos en nutrición en su manejo, ya que son muchos los problemas asociados que requieren soluciones urgentes para mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

Por otra parte, y aun conociéndose mejor la naturaleza y posología de los enzimas pancreáticos sustitutivos, no se dispone de formulaciones adecuadas para lactantes y niños pequeños. Aún están por resolver los problemas derivados de la esteatorrea residual ligados a otros factores de origen intestinal que requerirán un tratamiento independiente, como las deficiencias de la barrera mucosa, las alteraciones del *turn-over* celular, y las disgresiones hormonales de grelina, leptina y colecistoquinina. Además de la comorbilidad con otros procesos comunes como la enfermedad celiaca, enfermedad de Crohn y giardiasis, las alteraciones de la permeabilidad intestinal y del transporte iónico y múltiples factores intraluminales deben ser tenidos en cuenta de forma independiente, y abren nuevas dianas terapéuticas que deberán resolverse en el futuro al margen del tratamiento de la enfermedad respiratoria (22,23) (Fig. 2).

Algunas de estas estrategias están ya en la *parrilla de salida* de la Fundación americana de FQ, como:

- **AquADEKs®** (Yasoo Salud): formulación oral de las vitaminas antioxidantes específicamente para los pacientes con FQ. Se ha completado un ensayo en fase 1. Otro ensayo clínico fue iniciado en 2008 para evaluar la seguridad y capacidad de esta formulación con el fin de aumentar los niveles de antioxidantes, normalizar los

niveles plasmáticos de vitaminas solubles en grasa, y mejorar la función pulmonar y el crecimiento. Los niveles de vitamina aumentaron de manera significativa, y los marcadores de inflamación se redujeron, incluyendo los neutrófilos de esputo. AquADEKs ya está disponible para el tratamiento de los pacientes con fibrosis quística.

- **Pancreolipasa:** la FDA ha requerido que los productos de enzimas pancreáticas sean sometidos a pruebas clínicas con el fin de recibir la aprobación de la FDA. Eurand Pharmaceuticals (Zenpep®), de Abbott (Creon®) y McNeil (Pancreaze™) han obtenido la aprobación de la FDA para sus productos de enzimas pancreáticas, que están disponibles para los enfermos actualmente. Las empresas que todavía necesitan completar este proceso incluyen Axcan Scandipharm (Ultrase®) y DCI (Pancrecarb®).
- **Liprotamase** (antes Trizyte) Productos farmacéuticos Alnara: pretende el reemplazo de la insuficiencia pancreática exocrina con enzimas pancreáticas de origen no porcino. Los estudios en fase 1, 2 y 3 demuestran la seguridad y eficacia, habiéndose presentado a la FDA para su aprobación.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Andersen D. Cystic Fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease: clinical and pathological study. *Am J Dis Child.* 1938;56:344-99.
2. Farber S. Some organic digestive disturbances in early life. Pathological changes associated with pancreatic insufficiency. *Michigan Med Soc.* 1945;44:587-94.
3. Bodian HL. Fibrocystic disease of the pancreas. A congenital disorder of mucus production. London, Heinemann W ed. 1952:67-146.
4. Di San't Agnese PA, Darling RC, Perera GA, Shea E. Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas its clinical significance and relationship to the disease. *Pediatrics.* 1953;12(5):549-63.
5. Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in cystic fibrosis using pilocarpine by electrophoresis. *Pediatrics.* 1959;23(3):545-9.
6. Dooley RR, Guilmette F, Leubner H, Patterson PR, Shwachman H, Weil C. Cystic fibrosis of the pancreas with varying degrees of pancreatic insufficiency. *AMA J Dis Child.* 1956;92(4):347-68.
7. Bishop HC, Koop CE. Management of meconium ileus, resection, Roux-en Y anastomosis and ileostomy irrigation with pancreatic enzymes. *Ann Surg.* 1957;145(3):410-4.
8. Noblett HR. Treatment of uncomplicated meconium ileus by gastrografin enema: a preliminary report. *J Pediatr Surg.* 1969;4(2):190-7.
9. Quinton PM. Chloride impermeability in cystic fibrosis. *Nature.* 1983;301(5899):421-2.
10. Eiberg H, Mohr J, Schmiegelow K, Nielsen LS, Williamson R. Linkage relationships of paraoxonase (PON) with other markers: indication of PON-cystic fibrosis synten. *Clin Genet.* 1985;28(4):265-71.
11. Tsui LC, Buchwald M, Barker D, Braman JC, Knowlton R, Schumm JW, et al. Cystic fibrosis locus defined by a genetically linked polymorphic DNA marker. *Science.* 1985;230(4729):1054-7.
12. White R, Woodward S, Leppert M, O'Connell P, Hoff M, Herbst J, et al. A closely linked genetic marker for cystic fibrosis. *Nature.* 1985;318(6044):382-4.
13. Farrall M, Law HY, Rodeck CH, Warren R, Stanier P, Super M, et al. First-trimester prenatal diagnosis of cystic fibrosis with linked DNA probes. *Lancet.* 1986;1(8495):1402-5.
14. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science.* 1989;245(4922):1066-73.
15. Welsh MJ. Abnormal regulation of ion channels in cystic fibrosis epithelia. *FASEB J.* 1990;4(10):2718-25.
16. Drumm ML, Pope HA, Cliff WH, Rommens JM, Marvin SA, Tsui LC, et al. Correction of the cystic fibrosis defect in vitro by retrovirus-mediated gene transfer. *Cell.* 1990;62(6):1227-33.
17. Kartner N, Hanrahan JW, Jensen TJ, Naismith AL, Sun SZ, Ackerley CA, et al. Expression of the cystic fibrosis gene in non-epithelial invertebrate cells produces a regulated anion conductance. *Cell.* 1991;64(4):681-91.
18. Crystall R. New frontiers in therapy. *Pediatr Pulmonol.* 1991;Suppl 6:64-5.
19. Rozmahel R, Wilschanski M, Matin A, Plyte S, Oliver M, Auerbach W, et al. Modulation of disease severity in cystic fibrosis transmembrane conductance regulator deficient mice by a secondary genetic factor. *Nat Genet.* 1996;12(3):280-7.
20. Tamm M, Higenbottam T. Heart-lung transplantation for cystic fibrosis: world experience. *Semin Respir Crit Care Med.* 1994;15:414-25.
21. Hubbard RC, McElvaney NG, Birrer P, Shak S, Robinson WW, Jolley C, et al. A preliminary study of aerosolized recombinant human deoxyribonuclease I in the treatment of cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 1992;326(12):812-5.
22. Sojo Aguirre A, Bousoño García C. La fibrosis quística en la actualidad (I): aspectos digestivos. *Acta Pediatr Esp.* 2010;68(11):555-60.
23. Sojo Aguirre A, Bousoño García C. La fibrosis quística en la actualidad (II): aspectos nutricionales. *Acta Pediatr Esp.* 2011;69(1):31-7.

SECCIÓN II  
Biología y genética molecular

## Capítulo 1

# IDENTIFICACIÓN, ESTRUCTURA Y EXPRESIÓN DEL GEN *CFTR*

**Pablo Morales Pérez**

Servicio de Inmunología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

**Elena Sánchez Zapardiel**

Servicio de Inmunología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

## INTRODUCCIÓN

La Fibrosis Quística (FQ) es la enfermedad hereditaria autosómica recesiva grave más frecuente en la población blanca. Tiene una incidencia aproximada de 1/4.500 recién nacidos y una frecuencia de portadores de 1 por cada 25. Es una enfermedad de las células epiteliales exocrinas. Los enfermos producen un moco espeso y viscoso que obstruye los conductos del órgano donde se localiza. Aunque la enfermedad afecta a la mayoría de los órganos, el páncreas y los pulmones son los más dañados, siendo la insuficiencia pancreática y la enfermedad pulmonar las que determinan la gravedad del proceso así como su pronóstico y mortalidad.

El gen de la FQ ha sido el primer gen humano aislado sin conocer la proteína para la que codificaba, ni disponer de claves citogenéticas que permitiesen un avance rápido en su identificación. La metodología utilizada para llegar a la identificación del gen se basó en estudios de ligamiento genético en familias con más de un hijo afecto y en la aplicación de técnicas de clonaje y secuenciación de ADN.

La función de la proteína CFTR (Regulador de la Conductancia Transmembrana de la Fibrosis Quística) es la de ser un canal de cloro regulador del transporte iónico a través de la membrana apical de las células epiteliales. En este capítulo vamos a estudiar las estrategias que llevaron a la identificación del gen, cuál es su estructura y los mecanismos que regulan su expresión.

## LA INFORMACIÓN GENÉTICA

El ADN (ácido desoxirribonucleico) es la molécula más importante para la vida. En la cadena de ADN se encuentra la información que determina la composición de las proteínas estructurales, así como factores que intervienen en el crecimiento, desarrollo y diferenciación celular. En las células eucariotas el ADN se encuentra en el núcleo, y dentro de este en los cromosomas. Los cromosomas se estudian durante la división celular, ya que es cuando presentan una configuración tal que permite su identificación. El número de cromosomas, que se encuentran en forma de pares de homólogos (dotación diploide 2n), es constante para todas las células somáticas, mientras que las células germinales poseen solo un cromosoma de cada par (dotación haploide n). En humanos, el número diploide es 46,

y está organizado en 23 pares; 22 son autosomas y el par restante se denomina par de cromosomas sexuales. Cada par de cromosomas homólogos posee características morfológicas parecidas y, en ambos, sus genes contienen información para los mismos caracteres, aunque no necesariamente la información será idéntica, ya que uno tiene origen materno y el otro paterno. Si bien todos los cromosomas tienen la misma organización, la forma y el aspecto de cada uno de ellos es distinto; según sea la longitud y la disposición respecto del centrómero (constricción que lo divide en dos brazos) se distinguen: un brazo corto (p) y uno largo (q).

FIGURA 1



Localización cromosómica del gen de la FQ en el brazo largo del cromosoma 7.

Mediante técnicas de tinción se pueden distinguir regiones y subregiones. Las bandas se definen como una parte del cromosoma que puede diferenciarse de los segmentos adyacentes al aparecer más claras o más oscuras que estos según el método de tinción empleado. Así, por ejemplo, el gen FQ se localiza en 7q 31.3, indicando que se encuentra en el cromosoma 7, brazo largo, región 3, banda 1.3 (Fig. 1).

## ESTRUCTURA DE LOS ÁCIDOS NUCLEICOS

El ADN está constituido por cadenas de desoxirribonucleótidos unidos covalentemente, y el ácido ribonucleico (ARN) está integrado por cadenas de ribonucleótidos. Cada nucleótido presenta tres componentes característicos:

- Una base nitrogenada heterocíclica, que es un derivado de la purina o de la pirimidina.
- Una pentosa.
- Una molécula de ácido fosfórico.

Los desoxirribonucleótidos que forman la molécula de ADN son 4; difieren entre sí en la base nitrogenada. Las 4 bases características de las unidades desoxirribonucleotídicas del ADN son los derivados purínicos adenina y guanina, y los pirimidínicos citosina y timina. De modo semejante, son 4 ribonucleótidos diferentes los componentes principales de los ARN(s); contienen las bases purínicas adenina y guanina, y las pirimidínicas citosina y uracilo (Fig. 2). La otra diferencia entre estas dos clases de ácidos nucleicos es que los desoxirribonucleótidos contienen, como pentosa, la 2-desoxi-D-ribosa, mientras que los ribonucleótidos contienen D-ribosa. La pentosa está unida a la base por un enlace  $\beta$ -N-glucosilo establecido entre el átomo de carbono 1 de la pentosa y el átomo de nitrógeno 9 de las bases purínicas o el 1 de las pirimidínicas. El grupo fosfato de los nucleótidos se halla unido mediante enlace éster al átomo de carbono 5 de la pentosa.

Las sucesivas unidades nucleotídicas se hallan unidas covalentemente de idéntica manera mediante puentes fosfodiéster establecidos entre el grupo 5'-hidroxilo de un nucleótido y el grupo 3'-hidroxilo del siguiente. De este modo, el esqueleto de ambos, ADN y ARN, está constituido por grupos alternantes de fosfato y pentosa en los que los puentes fosfodiéster proporcionan una continuidad covalente. Las bases de purina y pirimidina de las unidades nucleotídicas no se encuentran en la estructura del esqueleto, sino que constituyen cadenas laterales diferenciadas.

FIGURA 2

COMPONENTES	ADN	ARN
BASE	PURINA	ADENINA GUANINA
	PIRIMIDINA	CITOSINA TIMINA URACILO
AZÚCAR	DESOXIRRIBOSA	RIBOSA
	2' DESOXIRRIBOSA	RIBOSA
ÁCIDO FOSFÓRICO	<chem>O=P(O)(O)O</chem>	<chem>O=P(O)(O)O</chem>

Elementos que componen los nucleótidos de los ácidos nucleicos.

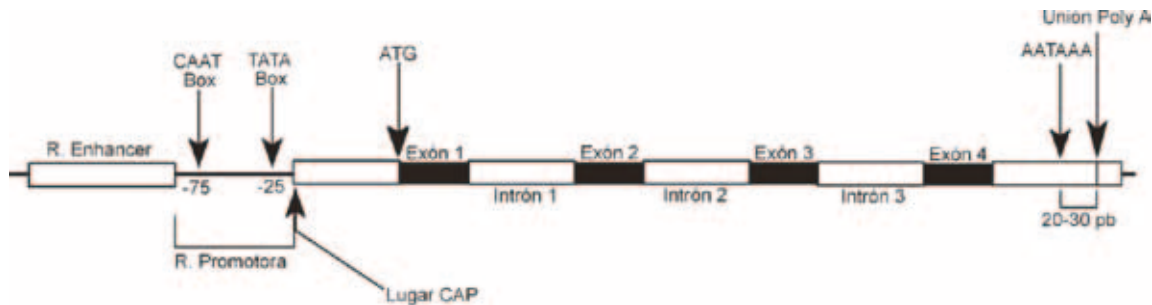
En su conformación tridimensional, la molécula de ADN está formada por dos cadenas de nucleótidos enrolladas alrededor de un eje (estructura en hélice). Ambas cadenas están orientadas en sentido opuesto. Las bases purínicas y pirimidínicas se encuentran en el interior de la hélice, mientras que los grupos fosfato y los azúcares están en la parte externa. Las dos cadenas se hallan unidas por puentes de hidrógeno entre los pares de bases: la adenina se enfrenta con la timina unidas por dos puentes de hidrógeno, mientras que la guanina lo hace con la citosina mediante tres puentes de hidrógeno. La secuencia de bases es la que alberga la información genética. A diferencia de las moléculas de ADN, las de ARN son de cadena simple.

## LOS GENES Y EL FLUJO DE INFORMACIÓN

Si bien el ADN es la molécula de la herencia, el flujo de la información se lleva a cabo mediante el ARN. Un tipo de ARN, conocido como ARN mensajero (ARNm), es quien transmite la información genética para la síntesis proteica. Otras moléculas, como el ARN de transferencia (ARNt) y el ribosómico (ARNr), están implicadas en el mecanismo de síntesis de las proteínas en el citoplasma. Todas las moléculas de ARN se sintetizan a partir de ADN mediante la acción de ARN-polimerasas. La **transcripción** se define como la síntesis de ARNm a partir de ADN, mientras que la **traducción** es la síntesis proteica a partir de ARNm.

La mayoría de los genes de los mamíferos que se han aislado hasta el momento presentan regiones codificantes (exones) interrumpidas por regiones no codificantes (intrones). Los exones contienen las secuencias específicas para la cadena polipeptídica, mientras que los intrones no serán traducidos a proteína. También contienen regiones promotoras a las que se une la ARN-polimerasa de forma específica en el lugar donde empieza la transcripción (las llamadas cajas TATA y CAAT). En los genes inducibles (genes que se expresan en determinados tejidos o circunstancias) aparecen además otras secuencias (**elementos reguladores**) a los que se unen factores específicos que activan o inactivan la transcripción del gen. Además de estas regiones reguladoras existen otras conocidas como **enhancers**, normalmente localizadas a varias kilobases [Kb(s)] del inicio de la transcripción. Muchos genes tienen en su región 5' secuencias ricas en citosinas y guaninas (islas CpG) que juegan un papel importante en la regulación de la expresión de estos genes (Fig.3).

FIGURA 3



**Esquema de un gen eucariota.** Se observa una región enhancer, las cajas CAAT y TATA, los lugares de unión del poliA y la caperuza CAP, y la distribución en exones e intrones. La traducción comienza en la secuencia iniciadora ATG que codifica para el aminoácido metionina.

La transcripción origina una molécula precursora de ARNm que corresponde al gen entero (incluyendo intrones y exones). Esta molécula sufre varias modificaciones en el interior del núcleo celular antes de pasar al citoplasma. Los intrones son eliminados y los exones se religan para formar la molécula de ARNm maduro (proceso de *maduración* o *splicing*). Existen motivos de secuencias que actúan como señal para la correcta eliminación de las regiones intrónicas. Así, las primeras bases del intrón en el extremo 5' son siempre GT, mientras que las últimas en el 3' son AG; mutaciones que afecten a estas zonas pueden dar lugar a formas anómalas de ARNm y, por tanto, a proteínas anormales. Además de esta modificación, se producen otros cambios antes de salir al citoplasma, como son la adición en el extremo 5' de la estructura llamada *CAP* y al extremo 3' de la llamada *cadena poli A* (Fig. 4). Esta molécula de ARNm maduro actúa en el citoplasma como molde para la síntesis proteica.



## EL EXTRAORDINARIO PODER DE LA TECNOLOGÍA DEL ADN

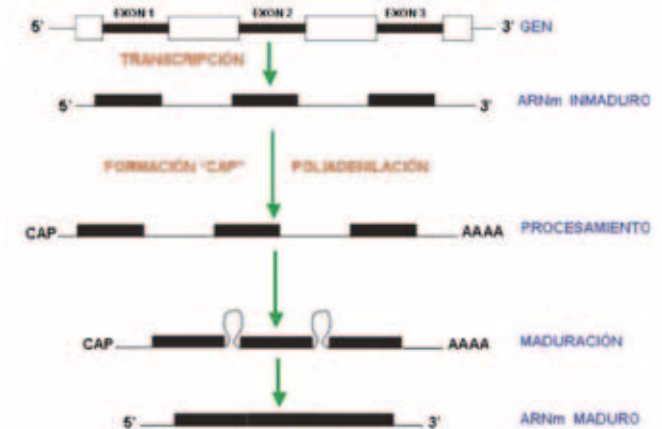
El descubrimiento de la estructura del ADN, la determinación del paso de la información del gen a la proteína y el conocimiento de la estructura y los mecanismos de acción de muchas proteínas, han sido los avances más destacados que se han realizado en el estudio de las bases moleculares de la vida. A todo esto hay que añadir el desarrollo de la tecnología del **ADN recombinante**, que ha permitido resolver importantes problemas en el estudio y diagnóstico de las enfermedades genéticas. La utilización de **enzimas de restricción** y el descubrimiento de los **fragmentos de longitud polimórfica (RFLP)**, han permitido el desarrollo del concepto de **genética reversa** o **clonaje posicional**, que usando marcadores del ADN ha conseguido localizar los genes responsables de distintas enfermedades hereditarias que afectan al hombre, entre ellos el gen FQ.

Las enzimas de restricción cortan el ADN de doble cadena en puntos específicos de la cadena de nucleótidos. Son de origen bacteriano y juegan un importante papel en su defensa frente a bacteriófagos. Las secuencias que reconocen son diferentes para cada enzima de restricción. Se utilizan para fragmentar el ADN de forma específica en la secuencia de bases reconocida por la enzima, permitiendo realizar estudios de RFLP y manipular el ADN para el clonaje de fragmentos de interés.

Los RFLP(s) se refieren a diferencias hereditarias en diastas de enzimas de restricción (por ejemplo un cambio de base en la diana) que resulta en un patrón variable en la longitud de los fragmentos generados por el corte. La primera técnica que se utilizó para el estudio de estos RFLP(s) fue el método de Southern. Se digiere el ADN con una enzima de restricción y se separa por tamaños mediante electroforesis en agarosa. Los fragmentos de ADN se **desnaturalizan** (separación por calor de las dos hebras de la molécula), se transfieren a una membrana de nylon o nitrocelulosa y se incuban con una **sonda marcada** (molécula de ADN correspondiente al gen que queremos estudiar o que se localice cercano a este). Los fragmentos de ADN que sean complementarios a la sonda la retendrán, y al revelarla aparecerán bandas de diferente longitud dependiendo de si la enzima encontró o no la diana de restricción (Fig. 5).

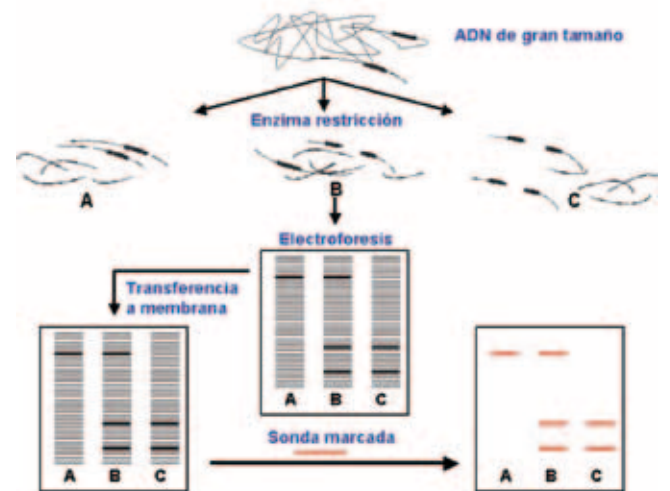
Este sistema fue utilizado durante años para hibridar ADN(s) de familias con enfermos con FQ con un gran número de sondas de todos los cromosomas humanos. En principio se observó que enfermos de distintas familias compartían polimorfismos detectados por sondas del cromosoma 7. Luego se utilizaron sondas exclusivamente de este cromosoma con la intención de acotar la región donde se localizaba el gen. Se observó que se encontraba en el brazo largo, entre los marcadores MET y J3.11. Entonces comenzó un largo camino hacia la localización exacta del gen de la FQ, para lo cual se aplicaron técnicas moleculares de cartografía física de la región de interés.

FIGURA 4



Maduración del ARNm.

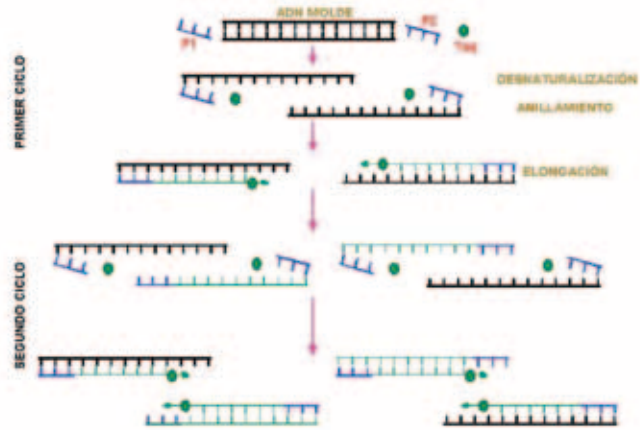
FIGURA 5



Esquema de la técnica de Southern. La presencia o no de una diana de restricción permite en este caso determinar el carácter homocigoto para no corte (A), heterocigoto (B) u homocigoto para corte (C), dependiendo de la longitud de los fragmentos generados por la digestión.

El descubrimiento de la técnica de PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa) ha supuesto toda una revolución en el campo de la genética molecular, permitiendo disponer de múltiples copias de genes o fragmentos génicos. La PCR permite que los estudios de RFLP(s) sean más fiables y más fáciles. La técnica consiste en la síntesis *in vitro* de una región concreta de ADN gracias a la utilización de unos pequeños fragmentos de ADN de cadena simple de secuencia conocida y complementaria a los extremos de la región que queremos amplificar (**cebadores o primers**). Se basa en la repetición de ciclos que consisten en la desnaturalización del ADN molde, la hibridación de los cebadores con el molde y la síntesis de la cadena complementaria mediante la acción de la enzima ADN-polimerasa. Si se realizan 20 o 30 ciclos del proceso, se pueden obtener varios millones de copias de la secuencia de interés, flanqueada por los cebadores utilizados en la amplificación (Fig. 6). Una de las aplicaciones de la PCR es precisamente la detección de polimorfismos a nivel de ADN mediante la digestión de los productos de PCR con enzimas de restricción y el análisis del tamaño de los fragmentos generados mediante electroforesis (PCR/RFLP). Actualmente, el desarrollo de las nuevas tecnologías del ADN permite detectar estos polimorfismos mediante técnicas como las curvas de fusión.

FIGURA 6



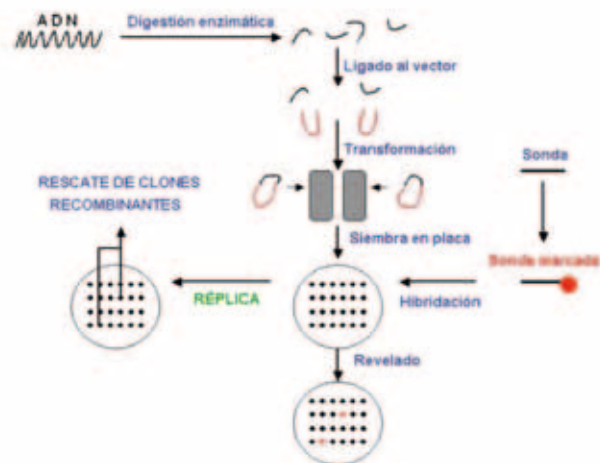
Esquema del principio de la PCR. El ADN se somete a varios ciclos de desnaturalización, hibridación y elongación, en presencia de nucleótidos libres, primers y enzima Taq DNA-polimerasa.

## EL CLONAJE DE UN GEN

El **clonaje molecular** consiste en la obtención de fragmentos de ADN independientes, en cantidad suficientemente grande para que permita su estudio. Se realiza introduciendo los fragmentos de ADN en un **vector de clonaje** (un plásmido, un cósmido, un bacteriófago o un cromosoma artificial de levadura) y amplificándolos posteriormente en el interior de una bacteria o una levadura.

El ADN a clonar se digiere con enzimas de restricción apropiadas. El vector que se utilizará depende del tamaño de los fragmentos que se quieran clonar. Los plásmidos con grandes inserciones de ADN extraño suelen ser inestables y normalmente se utilizan para insertos de hasta 5 kilobases (5.000 pares de bases), los bacteriófagos pueden incorporar hasta 20 Kb(s), los cósmidos permiten clonar fragmentos de entre 35 y 45 Kb(s). Los **cromosomas artificiales de levadura** (YAC, del inglés *yeast artificial chromosome*) se utilizan para clonar hasta 1.000 Kb(s) de ADN. Una vez digerido el ADN, se mezcla con el del vector con la finalidad de que se unan; luego se trata con ADN-ligasa para establecer enlaces covalentes que establezcan la molécula quimérica (Fig. 7). Posteriormente, se introduce en una bacteria (*Escherichia coli*), un bacteriófago (fago  $\lambda$ ) o una levadura (*Saccharomyces cerevisiae*), según el vector utilizado.

FIGURA 7



Esquema de la obtención de una librería y selección de clones que incluyen el marcador utilizado para rastrearla.

Este conjunto de clones, que cubre teóricamente la totalidad del genoma, recibe el nombre de **librería genómica**. El siguiente paso consiste en aislar la bacteria, el fago o el cromosoma que interesa en cada momento. Para ello, al igual que en la técnica de Southern, es necesario contar con una sonda para rastrear aquellas bacterias, fagos o levaduras que contengan un inserto con alta homología con la sonda. La librería genómica se crece y se siembra en placa; se hace una réplica y a una de las placas se le lisan las bacterias o fagos o cromosomas, se desnaturaliza su ADN, se transfiere a membrana y se hibrida con la sonda marcada. En aquellas colonias o calvas de lisis cuyo inserto presente complementariedad con la sonda, esta se pegará y después de revelarla se podrá identificar el clon positivo y estudiarlo.

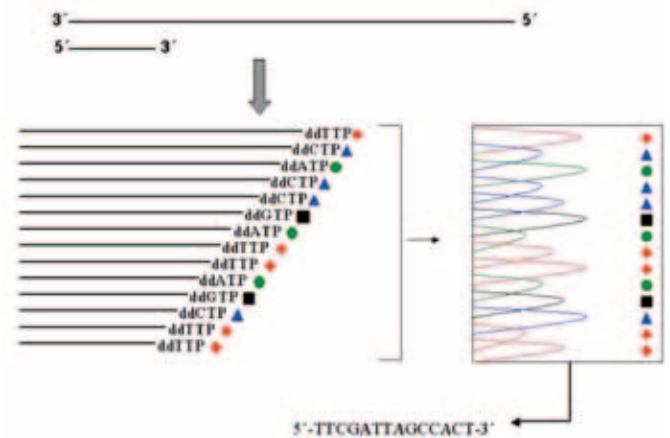
El estudio de estos clones normalmente consiste en el conocimiento de la secuencia de nucleótidos. Son dos los métodos que permiten secuenciar ADN. El más utilizado es el método de SANGER. El ADN que se va a secuenciar (ADN molde) puede estar introducido en un vector de clonaje o proceder de una amplificación por el método de PCR. En la reacción de secuenciación se utiliza un conjunto de nucleótidos consistente en los 4 desoxinucleótidos junto con 4 didesoxinucleótidos y un cebador (oligonucleótido de secuencia conocida y complementaria a la región donde queremos que empiece la reacción). Para la detección de las moléculas que se generen en la reacción, se utilizan didesoxinucleótidos o el cebador marcados radioactivamente o con un fluoróforo. El cebador se une a la molécula de ADN molde y, mediante la acción de una ADN-polimerasa, las cadenas se van elongando hasta que se incorpore un didesoxinucleótido, que impedirá que continúe la elongación al no poderse formar el enlace con el desoxirribonucleótido siguiente. Al final de la reacción se obtiene un conjunto de cadenas de distintos tamaños, cada una de las cuales finaliza en un lugar distinto. Tras electroforesis en gel de poliacrilamida y revelado, se leen los fragmentos obtenidos con cada didesoxinucleótido, dando así la secuencia complementaria al ADN molde en el sentido 3'→5' (Fig. 8).

También se pueden construir librerías de ARNm. Puesto que para estudios posteriores del fragmento clonado (restricción enzimática, secuenciación, etc.) es necesario como sustrato ADN, se realiza una síntesis *in vitro* de la cadena complementaria, y esta molécula (ADNc) es la que se clona. Estas librerías se utilizan para buscar genes que se están expresando en ese momento.

### EL PASEO CROMOSÓMICO PERMITE ESTUDIAR GRANDES REGIONES DE ADN

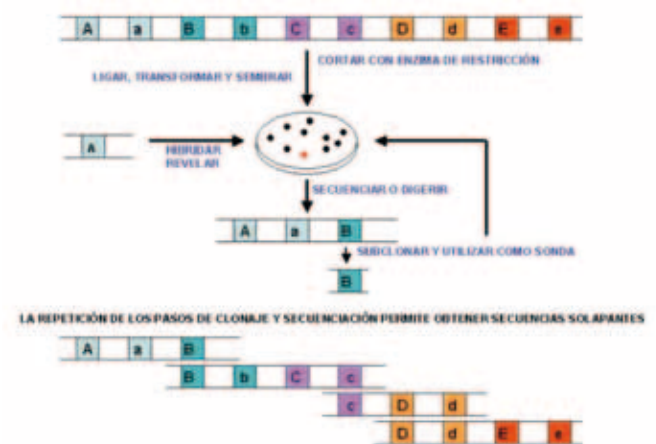
En el estudio del gen de la FQ era necesario estudiar varios cientos de kilobases contiguas de ADN. Los YAC(s) no estaban disponibles en aquella época, por lo que fue necesario ir aislando clones cuyo contenido informativo se

**FIGURA 8**



**Secuenciación del ADN.** En la reacción de secuenciación se forma un conjunto de moléculas terminadas en un didesoxinucleótido marcado con un fluoróforo de distinto color. Durante la electroforesis se detectan las moléculas de distinto tamaño y el color de estas.

**FIGURA 9**



**Paseo cromosómico.** Un clon aislado de una genoteca de ADN eucariótico se puede usar para aislar otro que contenga el segmento contiguo de ADN. Se subclonan fragmentos del primer recombinante; se identifica un subclon que lleve ADN diferente del usado como sonda para obtener el clon original. Se vuelve a rastrear la librería con este subclon en busca de otro que tenga un solapamiento parcial con el primero y además ADN contiguo. Se subclona este segundo clon y así sucesivamente.

fuera solapando con el de los clones anteriormente aislados y estudiados. Esta técnica, conocida con el nombre de **paseo cromosómico**, requiere aislar un pequeño segmento de ADN de un extremo del material insertado en el primer clon y usarlo como sonda para volver a rastrear la librería en busca de un clon que contenga ese segmento y la secuencia contigua del genoma. Con el segundo clon se puede obtener un tercero, y así sucesivamente hasta tener un conjunto de segmentos que se solapen (Fig. 9). Actualmente, la distancia estudiada en un paso de paseo cromosómico puede incrementarse con el uso de los YAC(s) y la posibilidad de separar fragmentos de ADN de gran tamaño (más de 100 Kb(s)) gracias a la llamada **electroforesis en geles de campos de pulso**. El fragmento analizado es bastante mayor y en vez de un "paseo" (*walk*), el estudio es un "salto" (*jump*).

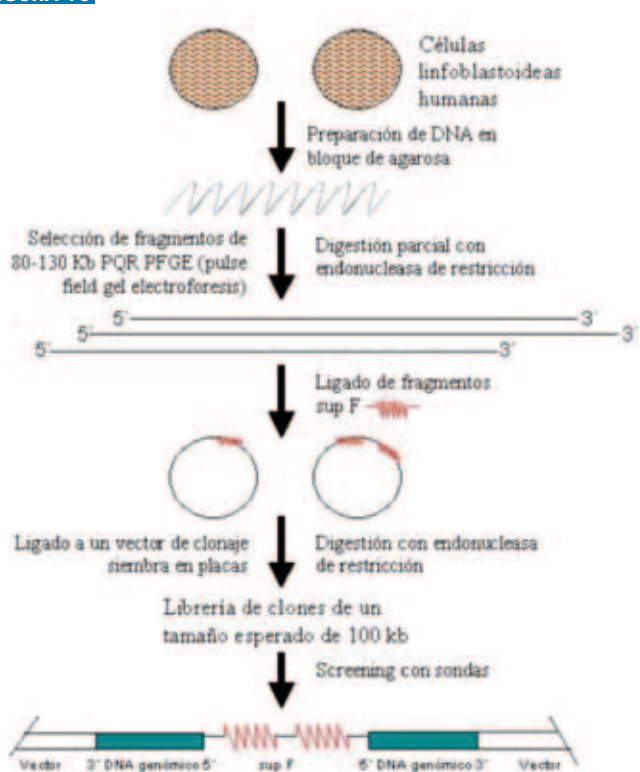
Sin embargo, en eucariotas superiores puede surgir un problema: es posible encontrar en la región en estudio fragmentos que resultan "inclinables". Estos fragmentos presentan estructuras secundarias o elementos repetitivos que hacen poco probable que se unan a los extremos del vector o sean inestables cuando están dentro de la bacteria. Para solventar este problema se ideó una estrategia que permitiera clonar también estas regiones (1). La técnica se basa en la formación de círculos de ADN genómico después de la digestión enzimática. A los extremos de los fragmentos digeridos se le pega un gen supresor de ARNt (*sup F* gene), que además de añadir al segmento un marcador que sirve para seleccionarlos, le da la capacidad de ligarse por sus extremos, dando un fragmento circular. Si este fragmento se vuelve a digerir con otra enzima, dará uno lineal que se clonará sin problemas en el vector que se elija. En el análisis de los clones habrá que tener en cuenta que el fragmento genómico insertado estará interrumpido por el gen *sup F* (Fig. 10). Este sistema se utilizó, junto con el del paseo cromosómico, para la identificación del gen de la FQ. El clonaje en fago  $\lambda$  permitió insertar fragmentos de gran tamaño.

La orientación del paseo cromosómico se determina mediante un estudio de restricción de los fragmentos clonados y seleccionados (**mapa de restricción**). Los fragmentos son digeridos con distintas enzimas de restricción, se corren en electroforesis y se determina la posición relativa de los lugares de corte. Los fragmentos solapantes deben compartir parte del mapa de restricción. Normalmente se utilizan enzimas de restricción con dianas no muy abundantes en el genoma, con la finalidad de que el número de fragmentos obtenidos no sea tan grande que imposibilite el análisis de los resultados. Cuando se quiere detallar más el mapa, entonces se realizan digestiones con enzimas de dianas más corrientes en el genoma. Actualmente se pueden utilizar métodos de secuenciación masiva que permite la secuenciación de grandes fragmentos de ADN e incluso de genomas completos.

## IDENTIFICACION DEL GEN DE LA FQ

En 1989 terminó un largo trabajo de investigación con la publicación en la revista *Science* de la identificación del gen que produce la FQ (2). En el mismo número de la revista se describe el clonaje de la molécula de ARNm del gen y la estructura de la proteína a la que daría lugar (3). También se describe la delección de un triplete de bases en este gen en individuos enfermos (4).

FIGURA 10



Esquema del clonaje de fragmentos "inclinables" de ADN mediante circularización de estos y una segunda digestión enzimática.

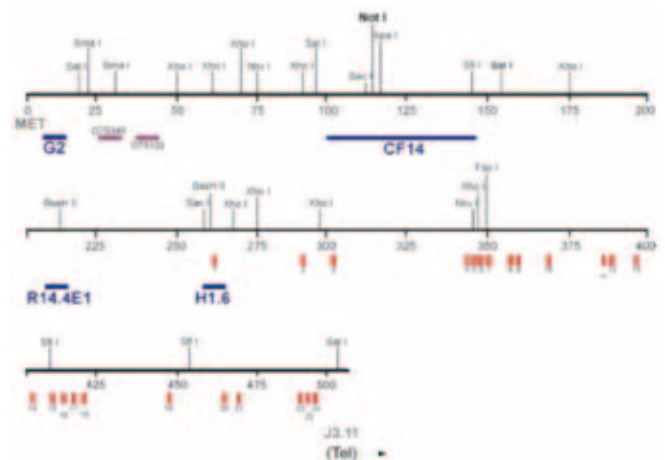
Estudios de análisis de ligamiento basados en la utilización de numerosos marcadores polimórficos de ADN asignaron el locus FQ al brazo largo del cromosoma 7, banda q31 (Fig. 1). La identificación de dos marcadores flanqueantes al locus (MET y J3.11), y estrechamente ligados a este, hizo posible la aplicación de estrategias de clonaje para identificar este gen. Un estudio sistemático de una librería genómica del cromosoma 7 permitió identificar otros dos marcadores (D7S122 y D7S340) también ligados a FQ. Estudios de mapeo físico indicaron que el orden de estos 4 marcadores era MET-D7S340-D7S122-J3.11 con unos intervalos entre ellos de 500, 10 y 980 Kb(s) respectivamente. Puesto que los datos genéticos indicaban que D7S122 y D7S340 eran los marcadores más cercanos (5), el siguiente paso fue clonar fragmentos de ADN próximos a estos marcadores para iniciar un "paseo cromosómico" que condujo a la identificación final del gen.

La dirección del paseo con respecto a MET y J3.11 fue establecida por mapeo de restricción de los clones que se iban obteniendo usando restrictasas con dianas de restricción raras (XhoI, NruI y NotI) y el apoyo de mapas anteriormente publicados. La aparición de un lugar de restricción Not (previamente descrito como asociado al locus FQ) indicó la dirección en la que había que continuar la búsqueda: hacia J3.11. En el avance hacia J3.11 se detectaron 3 regiones poco clonables que resultaban ser muy inestables en células bacterianas, lo que obligó a utilizar el sistema de librería por circularización y vectores especiales de clonaje para estudiar estas regiones. La construcción del mapa de restricción continuó en la dirección mencionada hasta concluir el estudio de unas 500 kb(s) de ADN después de estudiar 58 clones recombinantes de la región (Fig. 11). Análisis de ligamiento indicaron que el gen FQ estaba contenido en un fragmento Sall de 380 kb(s) incluido en la región estudiada. El siguiente paso consistió en buscar secuencias "propias de gen" en esta vasta cantidad de material genético. Un resultado positivo en alguno de los siguientes criterios podría indicar que alguno de los clones aislados de esta zona contenía secuencias candidatas a ser un gen:

- Ver si sondas obtenidas a partir de estos clones pudieran hibridar con librerías genómicas de otros mamíferos. Puesto que muchos genes presentan una evolución muy conservada, es lógico pensar que si en la región que estamos estudiando se encuentra un gen, la utilización de sondas de esta región que contengan fragmentos del gen, hibridarían con fragmentos del mismo en genomas de otros mamíferos.
- Ver si algunos de los clones de la región aislada presenta secuencias correspondientes a islas CpG. Frecuentemente, estas regiones son marcadoras de los extremos 5' (comienzo) de los genes de vertebrados.
- Utilizar estas sondas para rastrear posibles transcritos del gen FQ en tejidos epiteliales.
- De igual forma, rastrear con estas sondas librerías de ADN complementario (ADNc).

Utilizando sondas generadas a partir de los clones de esta región de 500 kb, se rastrearon numerosas librerías genómicas de diversas especies. Se encontraron 4 que hibridaban con estas librerías. La región 1, definida por la sonda G-2, presentaba una secuencia de ADN altamente homóloga al virus SV40; el estudio de esta región no se continuó. La región 2, definida por hibridación con el clon CF14 resultó corresponder al gen *IRP* (*INT1-related protein*), previamente descrito (6). La región 3, definida por la sonda R14.4E1, presentaba una elevada proporción de residuos nucleotídicos CpG, lo que hizo pensar que podría ser el comienzo de un gen. Sin embargo, sondas generadas

FIGURA 11



Esquema simplificado del mapa de restricción de la región estudiada por Rommens et al. (2). Las líneas verticales indican las posiciones de las dianas de corte de las enzimas utilizadas. Las cajas rojas horizontales (D7S340 y D7S122) indican la posición de los marcadores desde donde se inició el "paseo cromosómico". Las cajas azules horizontales (G2, CF 14, R14.4E1 y H1.6) indican las sondas que presentaban hibridación cruzada con genotecas de mamíferos, y las verticales rojas indican la posición de los 24 exones del gen encontrados en este estudio.

a partir de esta no hibridaban con librerías de ADNc. Se concluyó que seguramente esta era una región rica en CpG que no tenía un gen a continuación.

La cuarta región de interés, la sonda H1.6, con la que se observaba también reacción cruzada, fue secuenciada. Presentaba una secuencia que en su primera parte tenía una región rica en CpG, y en su parte final podría dar lugar a un fragmento proteico. Cuando se hibridó con múltiples librerías de ADNc, un solo clon (el clon 10-1), obtenido de una librería de células de glándulas sudoríparas, resultó ser positivo. La secuenciación de este clon (920 pares de bases) demostró que H1.6 compartía la secuencia de 10-1 en la región que podría codificar proteína. Se pensó que posiblemente H1.6 presentaría regiones tanto intrónicas como exónicas. Entonces se utilizó el clon 10-1 para testar nuevamente librerías de ADNc. Se aisló un transcrito de 6.5 Kb(s) a partir de la línea celular de cáncer de colon T84. La secuenciación de este ADNc y su análisis genético indicó que esta molécula podría traducirse a proteína, que tendría una estructura de proteína de membrana y probablemente estaría implicada en transporte de sustancias (iones) a través de esta, y por tanto, probablemente fuera el transcrito del gen FQ. El disponer de la secuencia de este ADNc permitió buscar en el mapa de ADN genómico las regiones exónicas del gen y determinar que abarca aproximadamente unas 250 kb(s) y que contiene un mínimo de 24 exones. Los exones se nombraron del 1 al 24.

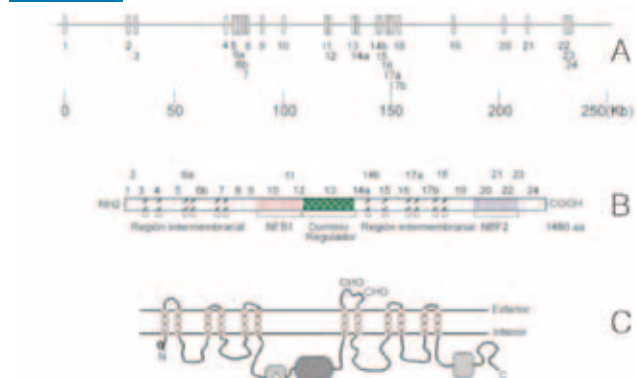
En un trabajo posterior (7) se estudió más detalladamente la estructura del gen. Se identificaron las regiones de unión del poli A en 3' y las zonas ricas en CpG y las cajas TATA y CAAT en 5'. En este trabajo se identificaron un total de 27 exones; tres de los descritos anteriormente (2), el 6, 14 y 17 se vio que estaban interrumpidos por intrones que no se habían visto previamente. En lugar de renombrar todos de nuevo, se renombraron solamente estos, dándoles los nombres 6a, 6b, 14a, 14b, 17a y 17b. En total, la región codificante del gen son 4440 pares de bases y 1480 residuos de aminoácidos (Fig. 12). El tamaño de los exones es muy variable, siendo el 14b el más pequeño (38 pb) y el 13 el mayor (724 pb). El tamaño de los intrones también varía mucho, el más pequeño es el intrón 6a [1.1 Kb(s)] y el mayor el 3 [40 Kb(s)]. Los aminoácidos se numeran del 1 al 1480, siendo el 1 la metionina de iniciación codificada por el triplete "ATG" y el 1480 la leucina anterior al triplete "TAG" de finalización de la traducción. En los intrones del gen se han descrito varios **microsatélites polimórficos**. Los microsatélites son repeticiones situadas en tándem de un número de nucleótidos (2, 3, 4 o 5). El número de veces que se repite el microsatélite varía de unos individuos a otros, constituyendo distintos alelos. Estos marcadores suelen ser altamente informativos, ya que suelen presentar un gran número de alelos.

En el gen FQ se utilizan los microsatélites y variantes genéticas no causantes de enfermedad para estudios evolutivos del gen, caracterización y rastreo de mutaciones y diagnóstico indirecto de FQ (8).

## EXPRESION DEL GEN FQ

Las células utilizan complicados mecanismos para regular cuantitativa y temporalmente sus proteínas. Es la base de la diferenciación celular y la aparición de distintos tejidos. La expresión del gen FQ está restringida a las células epiteliales exocrinas. Podemos imaginar, a priori, dos modos de conseguir una síntesis diferencial. El primero utilizaría

**FIGURA 12**



**Esquema de la estructura del gen y de la proteína.** (A) El gen de la FQ contiene 27 exones; la mayor cantidad del gen corresponde a regiones intrónicas. (B) La presumible estructura de la proteína contiene dos dominios transmembranales, dos dominios de unión al ATP (NFB1 y NFB2), y un dominio regulador R. (C) El modelo esquemático de la estructura de la molécula la muestra anclada a la membrana epitelial con los centros activos orientados hacia el citoplasma.

señales moleculares para regular los niveles de transcripción de los distintos ARNm(s). El segundo implicaría mecanismos moleculares para regular la tasa de traducción de los ARNm(s) ya sintetizados. Existen más pasos en los que se puede llevar a cabo esta regulación: activación/inactivación del gen, durante el procesamiento del ARNm, o durante su transporte al citoplasma. Como parece lógico que la célula no haga más ARNm del que necesita, se entiende que la regulación de la transcripción del gen es el mecanismo que predominantemente opera en la fisiología celular. El gen *FQ* parece estar regulado principalmente a nivel transcripcional (9).

En las células eucariotas los genes se clasifican, por sus promotores y las diferentes ARN-polimerasas que los transcriben, en tres categorías: el ARNr es transcrito por la ARN-polimerasa I, los ARNt(s) y otros ARN(s) pequeños por la ARN-polimerasa III, y los ARNm(s) son transcritos por la ARN-polimerasa II.

Los promotores utilizados por la ARN-polimerasa II presentan gran variación de secuencia, en contra de la de los promotores de las ARN-polimerasas I y III. Además de la secuencia del promotor, un gran número de factores actúan en conjunción con la ARN-polimerasa II para llevar a cabo la transcripción. Estos factores se pueden dividir en tres grupos:

- **Los factores basales:** son necesarios para la iniciación de la síntesis de ARNm(s). Se unen con la ARN-polimerasa para formar un complejo proteico necesario para que se lleve a cabo la transcripción.
- **Los factores de antes del gen (*upstream factors*):** son proteínas que se unen al ADN al reconocer cortas secuencias consenso localizadas antes del lugar de iniciación. La actividad de estos factores, al igual que la de los basales, no está regulada; son ubicuos y actúan sobre cualquier promotor que contenga la secuencia de ADN apropiada para unirse.
- **Los factores inducibles:** son como los “factores de antes del gen”, pero tienen un papel regulador. Son sintetizados o activados en tiempos o tejidos específicos y son, por tanto, los responsables del control de los patrones de transcripción en el tiempo y en el espacio. Las secuencias de ADN a las que se unen se llaman “elementos de respuesta”.

Un gen, cuyo promotor contenga solamente elementos reconocidos por “factores basales” y “de antes del gen” será transcrito en cualquier tipo de célula.

Aquellos genes bajo un mismo control comparten un elemento promotor que es reconocido por el mismo factor regulador de la transcripción. Se han descrito en la bibliografía diversos “elementos de respuesta” que regulan el nivel de transcripción de determinados grupos de genes.

El gen *CFTR* está dirigido por un promotor que por sí solo no puede dar cuenta de la regulación temporal y tejido-específica del mismo. Se expresa a bajos niveles en células epiteliales especializadas de la vía aérea, y a muchos más altos niveles en células epiteliales de los conductos pancreático, intestinal y genital. El gen es también expresado en determinadas células no epiteliales y puede estar involucrado en una amplia gama de procesos celulares. La regulación temporal del gen *CFTR* se observa durante el desarrollo de las vías aéreas, con altos niveles de expresión en el pulmón fetal y baja expresión en el adulto excepto determinadas células ciliadas.

En una revisión realizada por *Guillen y Harris* (10) se plantea que de los muchos elementos de control de expresión localizados en el promotor (11), ninguno de ellos resulta ser específico de tipo de célula, por lo que debe haber elementos en otros sitios responsables de la regulación temporal y específica de tejido del gen. Efectivamente, varios elementos reguladores se han descrito en ambas zonas flanqueantes del gen y dentro de los intrones del mismo (10,12,13).

Los avances tecnológicos han proporcionado una nueva herramienta para el estudio de la enfermedad. La cuantificación y el análisis de transcritos *CFTR* son de gran importancia no solo para el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad, sino también para la evaluación de la eficacia de distintas aproximaciones terapéuticas de la enfermedad, incluyendo la terapia génica (14).

## EL GEN FQ PUEDE SUFRIR MUTACIONES

La enfermedad aparece cuando los dos genes FQ del paciente presentan mutaciones que hacen que la proteína, bien no exista, o tenga alterada su funcionalidad.

Con el clonaje y caracterización se cerró una página importante en el estudio de la genética de la enfermedad. Pero, al mismo tiempo, se abrió otra no menos importante, la búsqueda de alteraciones que puedan causar enfermedad. Ya en el mismo número de la publicación en la que se describe el gen, se habla de una delección de un triplete de bases en la posición 508 de la proteína (mutación F508del) encontrada en muchos genes FQ de individuos enfermos o portadores, pero no en sanos. Desde entonces, se ha hecho un gran esfuerzo para caracterizar mutaciones en el gen y hasta el momento se han descrito cerca de 1900, listadas en la *CFTR mutation database* (<http://www.genet.sickkids.on.ca/statistcspage.html>).

Son diversos los tipos de mutaciones que pueden dar lugar a proteínas anómalas:

- **Delecciones/Inserciones** en la región codificante. Si estas alteraciones son múltiplo de tres bases (cada tres nucleótidos codifican para un aminoácido), la proteína resultante tendrá un número de residuos menor/mayor del normal. Si no es múltiplo de tres, la pauta de lectura cambiará a partir de la mutación, y los aminoácidos incorporados variarán desde este punto.
- **Cambios de base.** Si se produce un cambio de base en una determinada posición, es posible que se incorpore un aminoácido distinto del original o que este cambio codifique un triplete de finalización de traducción (codón STOP). Si el cambio no afecta a la funcionalidad de la proteína o codifica para el aminoácido original, entonces se habla de polimorfismo y no de mutaciones causantes de enfermedad.
- **Mutaciones en regiones intrónicas.** Estas mutaciones afectan sobre todo al fenómeno de maduración del ARNm. Pueden aparecer formas maduras anómalas que den lugar a proteínas alteradas y poco o nada funcionales.
- **Mutaciones en las regiones promotoras.** Afectan a los niveles de transcripción haciendo que las cantidades de proteína sean menores de lo normal.

## BIBLIOGRAFÍA

### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- \* Estivill X. Sección 9: Genética Médica. En: Farreras y Rozman editores. Medicina interna. 14ª ed. Barcelona: Doyma Scientific Medical Communications. 1996.
- \* Lewin B. Genes V. 5ª ed. New York: Oxford University Press. 1994.
- \* Watson JD, Tooze J, Kurtz D. ADN Recombinante. 1ª ed. Barcelona: Editorial Labor S.A. 1988.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Collins FS, Drumm ML, Cole JL, Lockwood WK, Vande Woude GF, Iannuzzi MC. Construction of a general human chromosome jumping library, with application to cystic fibrosis. *Science*. 1987;235(4792):1046-9.
2. Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B, Drumm ML, Melmer G, Dean M, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science*. 1989;245(4922):1059-65.
3. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science*. 1989;245(4922):1066-73.
4. Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, Cox TK, Chakravarti A, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science*. 1989;245(4922):1073-80.
5. Michiels F, Burmeister M, Lehrach H. Derivation of clones close to met by preparative field inversion gel electrophoresis. *Science*. 1987;236(4806):1305-8.
6. Estivill X, Farrall M, Scambler PJ, Bell GM, Hawley KM, Lench NJ, et al. A candidate for the cystic fibrosis locus isolated by selection for methylation-free islands. *Nature*. 1987;326(6116):840-5.
7. Zielenski J, Rozmahel R, Bozon D, Kerem B, Grzelczak Z, Riordan JR, et al. Genomic DNA sequence of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene. *Genomics*. 1991;10(1):214-28.
8. Morral N, Bertranpetit J, Estivill X, Nunes V, Casals T, Giménez J, et al. The origin of the major cystic fibrosis mutation (delta F508) in European populations. *Nat Genet*. 1994;7(2):169-75.
9. Montrose-Rafizadeh C, Guggino WB, Montrose MH. Cellular differentiation regulates expression of Cl<sup>-</sup> transport and cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mRNA in human intestinal cells. *J Biol Chem*. 1991;266(7):4495-9.
10. Guillen AE, Harris A. Transcriptional regulation of the CFTR gene expression. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2012;4:587-92.
11. McCarthy VA, Harris A. The CFTR gene and regulation of its expression. *Pediatr Pulmonol*. 2005;40(1):1-8.
12. Ott CJ, Harris A. Genomic approaches for the discovery of CFTR regulatory elements. *Transcr*. 2011;2(1):23-27.
13. Lewandowska MA, Costa FF, Bischof JM, Williams SH, Soares MB, Harris A. Multiple mechanisms influence regulation of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene promoter. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2010;43(3):334-41.
14. Ramalho AS, Clarke LA, Amaral MD. Quantification of CFTR Transcripts. *Methods Mol Biol*. 2011;741:115-35.





## Capítulo 2

# EL CANAL DE IONES CLORURO CFTR

### Jesús Molano

Unidad de Genética Molecular. Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM). Hospital Universitario La Paz. Madrid

### Tegra Barreiro

Servicio de Bioquímica. Hospital Universitario La Paz. Madrid

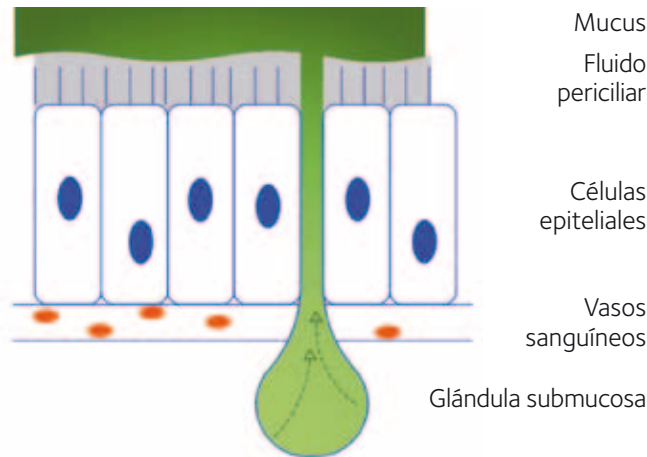
## INTRODUCCIÓN

La alteración del transporte de electrolitos, particularmente del transporte de  $\text{Cl}^-$ , es la anomalía principal en la fibrosis quística. Las secreciones en diversos órganos son, en la fibrosis quística, anormalmente espesas y deshidratadas lo que provoca la obstrucción de los conductos del páncreas, glándulas salivares, epidídimo, intestino, bronquios, y bronquiolos. La formación de estas secreciones anormalmente espesas es el resultado final de un flujo alterado de iones cloruro e iones sodio y del agua que les acompaña. Actualmente se acepta que son las secreciones espesas las que dan cuenta de la insuficiencia pancreática que presenta el 85% de los pacientes, de la infertilidad del 90% de los varones enfermos y de las obstrucciones de los bronquios y las infecciones respiratorias (1). No se descarta, sin embargo, la posible influencia de otros factores que ayuden a modular la fisiopatología de la enfermedad y que condicionen el pronóstico.

## EL FLUJO DE ELECTROLITOS EN LOS EPITELIOS AFECTADOS EN LA FIBROSIS QUÍSTICA

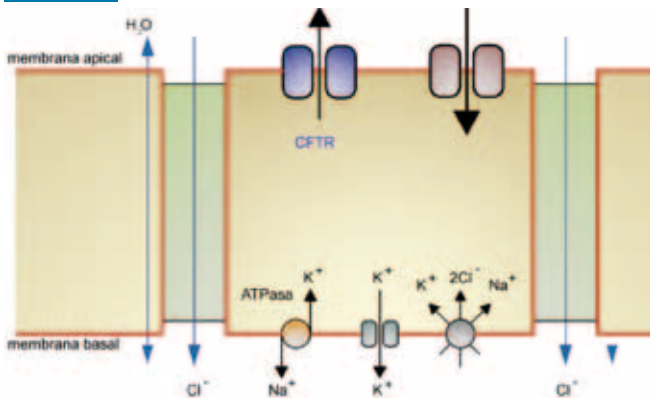
La secreción que recubre el árbol respiratorio procede del epitelio bronquial y de la actividad de las glándulas submucosas. En esta secreción pueden distinguirse dos capas: una más fluida, con un espesor similar al de los cilios de las células ciliadas del epitelio que, al ser tan fluida, permite a los cilios moverse libremente, y otra capa más viscosa que la cubre (Fig. 1). El movimiento de los cilios hace progresar la secreción hacia los grandes bronquios, ayudando a eliminar las partículas y bacterias retenidas en la capa viscosa. De esta forma, se consigue limpiar el árbol respiratorio de partículas de polvo, bacterias y otras sustancias extrañas (2). En la fibrosis quística el movimiento de los cilios está alterado debido a la elevada viscosidad de las secreciones. Este hecho impide que la limpieza sea la adecuada, dando como resultado la obstrucción de los bronquios y finalmente las infecciones respiratorias.

FIGURA 1



Esquema del epitelio de las vías respiratorias mostrando las células cilindricas, la capa de líquido periciliar y de mucus, y las glándulas submucosas.

FIGURA 2



El transporte de electrolitos en el epitelio de las vías respiratorias. En la membrana basal de la célula epitelial los Cl<sup>-</sup> entran en contra del gradiente electroquímico co-transportados pasivamente a través de un transportador activo que introduce K<sup>+</sup> y Na<sup>+</sup> en la célula. En la membrana apical de la célula epitelial el Cl<sup>-</sup> sale a favor de gradiente cuando se abren los canales específicos para este ión.

Como se ha dicho anteriormente, la deshidratación de las secreciones se debe a un flujo alterado de iones (y de agua) provocado por la impermeabilidad de los epitelios afectados a los Cl<sup>-</sup>. En la membrana basal de la célula epitelial, los Cl<sup>-</sup> entran en contra del gradiente electroquímico cotransportados pasivamente a través de un transportador activo que introduce K<sup>+</sup> y expulsa Na<sup>+</sup> fuera de la célula. De esta forma, el Cl<sup>-</sup> se acumula en el interior. En la membrana apical de la célula epitelial, los Cl<sup>-</sup> salen a favor de gradiente cuando se abren los canales de Cl<sup>-</sup>. Simultáneamente, sale agua que contribuye a mantener la fluidez de la secreción. En la misma membrana apical existen también canales para Na<sup>+</sup> que permiten la entrada de Na<sup>+</sup> a favor del gradiente electroquímico y que se cierran cuando se estimula la secreción de Cl<sup>-</sup> (2). En la fibrosis quística, uno de los canales de iones cloruro de la membrana apical del epitelio respiratorio, el canal CFTR, o está ausente o no responde a los estímulos hormonales fisiológicos, y el flujo de Cl<sup>-</sup> queda bloqueado y con ello también se reduce el flujo de agua hacia el exterior. Paralelamente, aumenta la reabsorción de Na<sup>+</sup> a través de la membrana apical, lo que hace que aumente pasivamente la reabsorción de agua (Fig. 2). El resultado final es que la secreción se deshidrata.

Uno de los signos bioquímicos que contribuyen al diagnóstico de la fibrosis quística es la elevación de electrolitos en el sudor. Este fenómeno es también el resultado de un bloqueo de la permeabilidad al Cl<sup>-</sup> en el epitelio de los conductos excretores de las glándulas sudoríparas. Las células secretoras del acino glandular producen una secreción isotónica que, al fluir por el conducto excretor, impermeable al agua, se hace hipotónica por la reabsorción de cloro y de sodio. En la fibrosis quística, la producción de fluido en el acino está disminuida y la impermeabilidad del conducto excretor al Cl<sup>-</sup> hace que la concentración de este ión (y la del Na<sup>+</sup>, que no se reabsorbe porque el potencial electroquímico está alterado) esté elevada en el sudor (1).

## CANALES Y TRANSPORTADORES

CFTR es un canal de Cl<sup>-</sup>, pero, ¿qué son los canales? La doble capa lipídica de la membrana plasmática establece una separación entre el medio extracelular y el interior de la célula y es impermeable a numerosas sustancias, entre las que se encuentran los iones. Además, la célula necesita interactuar con el medio para captar nutrientes, eliminar catabolitos y recibir señales que la integren en el medio ambiente. Esto lo consigue gracias a la existencia de componentes localizados en la membrana, como son los transportadores, los canales y los receptores. Tanto los transportadores como los canales facilitan el paso de sustancias de fuera a dentro o de dentro a fuera de la célula. Sin embargo, mientras que los transportadores pueden realizar su función contra gradiente, los canales no; además, los transportadores

tienen una cinética que depende de la concentración del metabolito transportado. Por último, el flujo a través de un canal puede llegar a ser hasta 1.000 veces superior al de un transportador. Un canal es un poro regulado. Cuando se abre un canal de iones pueden pasar por él hasta  $10^6$  moléculas por segundo. Si consideramos cómo se regulan, se pueden clasificar en varios grupos. Algunos canales se abren por estímulos mecánicos; otros por efectores extracelulares, como hormonas o neurotransmisores; otros por efectores intracelulares, como el  $\text{Ca}^{2+}$ ; otros por estímulos eléctricos (3). Los canales son selectivos para un determinado ión, si bien la especificidad no es absoluta: por ejemplo, CFTR, además de permitir el flujo de iones  $\text{Cl}^-$ , permite el paso de iones  $\text{I}^-$ ,  $\text{F}^-$  y  $\text{Br}^-$ . Los canales de iones se pueden poner de manifiesto porque cuando se abren se establece una corriente eléctrica de fuera a dentro de la célula o de dentro a fuera y esta corriente se puede medir utilizando técnicas de electrofisiología celular (*patch clamp*).

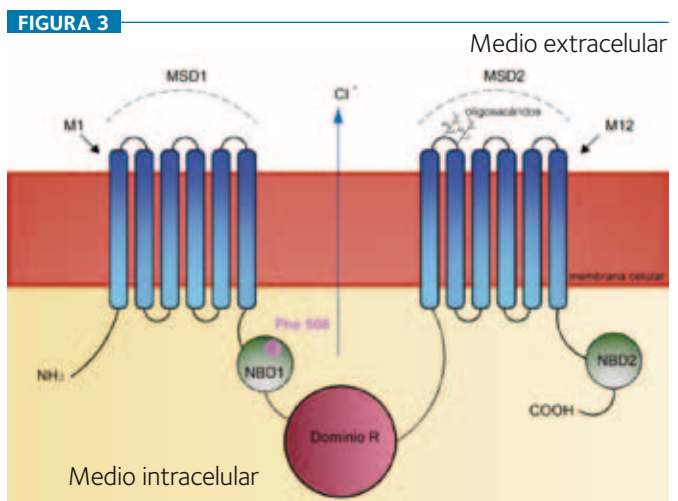
## ESTRUCTURA Y REGULACIÓN DEL CANAL CFTR

CFTR es una proteína de 170.000 dalton anclada a la membrana por dos dominios transmembrana; cada dominio transmembrana atraviesa 6 veces la doble capa lipídica (Fig. 3). Tiene dos sitios de unión al ATP, Nucleotide Binding Domain 1 y 2 (NBD1 y 2) y un dominio regulador (dominio R) de alto contenido en aminoácidos eléctricamente cargados como glutámico, aspártico, glutamina y lisina (4). Los sitios de unión al ATP presentan una gran homología con dominios similares de una superfamilia de proteínas llamadas proteínas ABC, entre las que se encuentran las proteínas de resistencia a fármacos (MDR) del ratón y de los humanos, el transportador del factor sexual a de *Saccharomyces cerevisiae* (STE6) y el factor de resistencia a cadmio (YCF1) de levadura y otros.

Los dominios transmembrana (MDS1 y MDS2) de CFTR son el soporte físico del poro del canal. Se supone que determinados residuos aminoácidos básicos crean dentro del poro las condiciones para dotarle de las características de un canal de  $\text{Cl}^-$ : las cargas positivas de la arginina interaccionarían con algunas de las moléculas de  $\text{Cl}^-$  y crearían un poro por el que fluirían los  $\text{Cl}^-$  embebidos entre moléculas de agua (3). Como otros canales de  $\text{Cl}^-$ , CFTR es poco selectivo para aniones monovalentes y deja pasar otros aniones halogenados como  $\text{Br}^-$ ,  $\text{F}^-$  y  $\text{I}^-$ . El cambio de algunos aminoácidos de la región transmembrana de la proteína modifica su especificidad, haciéndose más permeable a los  $\text{I}^-$  que a los  $\text{Cl}^-$ . Este hecho, en 1991, avaló experimentalmente que la proteína CFTR es un canal de iones  $\text{Cl}^-$  (5).

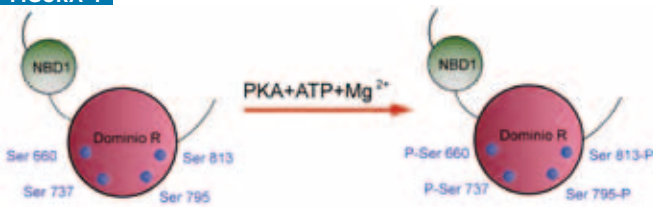
La conductancia de CFTR es aproximadamente 8-10 pS, estimulable por epinefrina y AMP cíclico (AMPC) y sus análogos (1). Su apertura y cierre están controlados por estímulos hormonales, cuyo efecto se ejerce elevando la concentración intracelular de AMPC. El AMPC es un segundo mensajero que activa una proteína quinasa A (PKA), la cual a su vez fosforila a otras proteínas que son activadas o inactivadas por esta fosforilación. El isoproterenol, la epinefrina, las prostaglandinas E1 y E2, la adenosina y el péptido intestinal vasoactivo son algunas de las sustancias que estimulan el flujo de iones  $\text{Cl}^-$  por este mecanismo (2). En todos estos casos, la fosforilación de CFTR por la proteína quinasa dependiente de AMPC provoca la apertura del canal y la salida de iones  $\text{Cl}^-$  a favor de gradiente.

Existen 9 sitios consenso para fosforilación por PKA en el dominio R de la proteína CFTR (4). Cuatro de estos sitios (Ser660, Ser737, Ser795 y Ser813) se fosforilan *in vivo* (Fig. 4). Mediante mutagénesis dirigida se pueden cambiar estas serinas por alaninas, y con ello se consigue que CFTR sea menos sensible a AMPC (6). La delección de una gran



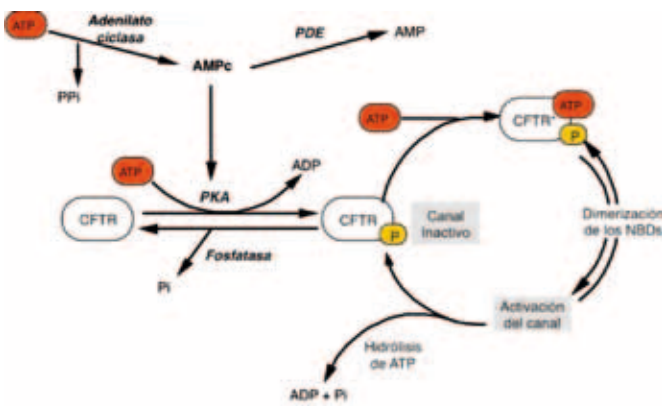
Esquema de la proteína CFTR. Dominios transmembrana MSD1 y MSD2; sitios de unión al ATP (Nucleotide Binding Domain) NBD 1 y NBD 2; dominio R. F508 indica en el NBD1 el sitio de la mutación más frecuente en fibrosis quística, delección de la fenilalanina 508 (F508del).

FIGURA 4



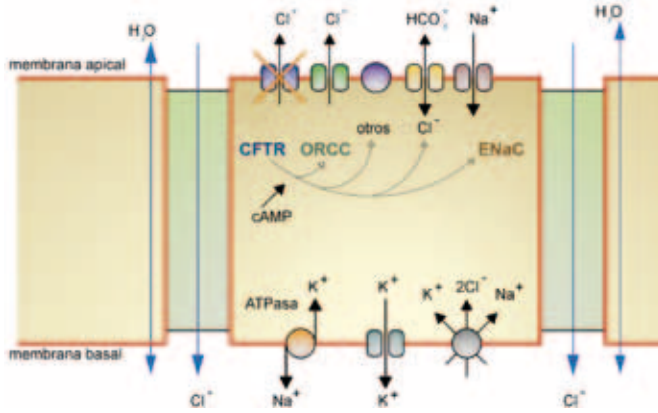
Fosforilación *in vivo* del dominio R de la proteína CFTR. Cuatro residuos de serina localizados en el dominio R (Ser660, Ser737, Ser795 y Ser813) son fosforilados *in vivo* por proteína quinasa A dependiente de AMPc.

FIGURA 5



Esquema de los procesos sucesivos en la activación del canal CFTR. La elevación del AMP cíclico intracelular (AMPc) activa la proteína quinasa A (PKA) que fosforila el dominio R de CFTR. Una vez fosforilado, la unión de ATP provoca la unión de los dos dominios NBD (dimerización) y la apertura del canal. La hidrólisis del ATP deshace el acoplamiento de los NBDs y el canal se cierra.

FIGURA 6



CFTR como regulador de otros canales en el epitelio. CFTR regula otros canales localizados en la membrana apical de las células del epitelio bronquial como ORCC (Outwardly Rectifying Chloride Channel), ENaC (Epithelial Na<sup>+</sup> Channel), intercambiador Cl<sup>-</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>.

CFTR regula otros canales localizados en la membrana apical de las células del epitelio bronquial como ORCC (Outwardly Rectifying Chloride Channel), ENaC (Epithelial Na<sup>+</sup> Channel), CaCC (Ca<sup>2+</sup>-dependent Cl<sup>-</sup> Channel) o ClC-2 (voltage gated Cl<sup>-</sup> Channel) (15) (Fig. 6). El canal ORCC se caracteriza por tener una conductancia de 30-40 pS que varía con la diferencia de potencial, lo que le confiere su nombre. Inicialmente, se creyó que el canal afectado en la fibrosis quística era este. Ahora sabemos que el gen afectado en la fibrosis quística es el gen CFTR, pero también sabemos que la disfunción de la proteína CFTR altera la permeabilidad de los canales ORCC, de forma que para que se abran los ORCC por estímulo del AMPc es necesaria la mediación de CFTR. Mediante reconstitución conjunta en membranas lipídicas artificiales

parte del dominio R (desde el aminoácido 708 al 835) hace que CFTR se haga casi insensible a la acción del AMPc (permanece abierto en ausencia de AMPc) (7). En este mutante de CFTR, la sustitución por alanina de la única serina fosforilable por PKA que aún conserva (serina 660) provoca la apertura total y la independencia del AMPc, pero aún necesita para abrirse de la presencia de ATP. Los análogos no hidrolizables del ATP no pueden sustituirle, evidenciando que es necesaria la hidrólisis del ATP. En este sentido, un trabajo publicado por Ko y Pedersen en 1995 (8) mostraba que la región NBD1 aislada tiene actividad ATPasa. Sin embargo, trabajos posteriores han puesto de manifiesto que la actividad ATPasa ligada a la apertura del canal se asocia con el NBD2 (9,10). La actividad se inhibe por inhibidores de las ATPasas como el adenilil-imidodifosfato (AMP-PNP). Mutantes en aminoácidos muy conservados a lo largo de la evolución de este dominio pierden la actividad hidrolítica sobre ATP.

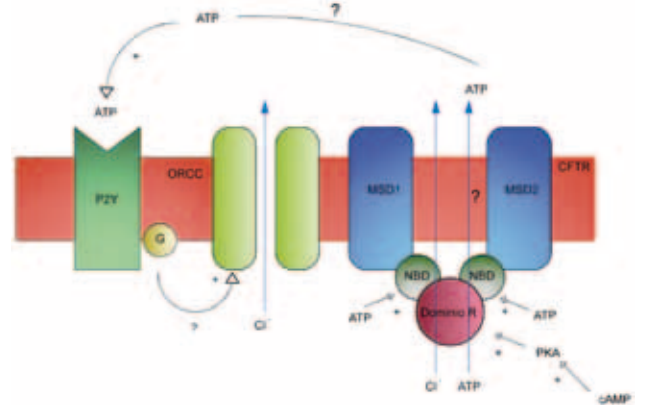
Se ha descrito que la barrera que regula el flujo de Cl<sup>-</sup> a través del poro en CFTR se abre cuando se une ATP a los dominios NBD1 y NBD2, y actuando como un pegamento molecular, los mantiene unidos. La hidrólisis de una molécula de ATP rompe la interacción NBD1-NBD2 y cierra el canal, impidiendo el flujo de aniones. Para que este mecanismo provoque la apertura del canal es necesaria la previa fosforilación del dominio R por PKA (Fig. 5) (11).

## CFTR COMO REGULADOR DE OTROS CANALES IÓNICOS

CFTR no solamente es un canal. Como su nombre indica, es un regulador de la conductancia transmembrana. Esta proteína fue identificada en un principio como un canal de Cl<sup>-</sup> activado por AMPc y PKA (12). Sin embargo, desde entonces se le han atribuido funciones adicionales como la de regulador de otros canales (13) o transportador de otras moléculas (14). Además de CFTR, en la membrana apical de las células del epitelio bronquial hay otros canales, como ORCC (Outwardly Rectifying Chloride Channel), ENaC (Epithelial Na<sup>+</sup> Channel), CaCC (Ca<sup>2+</sup>-dependent Cl<sup>-</sup> Channel) o ClC-2 (voltage gated Cl<sup>-</sup> Channel) (15) (Fig. 6). El canal ORCC se caracteriza por tener una conductancia de 30-40 pS que varía con la diferencia de potencial, lo que le confiere su nombre. Inicialmente, se creyó que el canal afectado en la fibrosis quística era este. Ahora sabemos que el gen afectado en la fibrosis quística es el gen CFTR, pero también sabemos que la disfunción de la proteína CFTR altera la permeabilidad de los canales ORCC, de forma que para que se abran los ORCC por estímulo del AMPc es necesaria la mediación de CFTR. Mediante reconstitución conjunta en membranas lipídicas artificiales

de los canales CFTR y ORCC se ha puesto de manifiesto que la apertura de ORCC estimulada por PKA y ATP es dependiente de la presencia de CFTR en la membrana, y que la CFTR normal no puede ser sustituida por el mutante de CFTR G551D (16). *Reisin et al.* (17) y *Schwiebert et al.* (15) han presentado evidencia experimental de que la CFTR es también un canal de ATP. Este metabolito saliendo fuera de la célula a través del canal CFTR activaría la apertura de los canales ORCC. El ATP extracelular, a concentraciones micromolares, interaccionaría con receptores purinérgicos de la clase P2Y<sub>2</sub> que a su vez activarían la apertura del canal ORCC por un mecanismo no conocido (Fig. 7). Sin embargo, posteriormente, *Li et al.* (18) y *Grygorczyk et al.* (19) han aportado evidencia en contra de que la CFTR pueda ser un canal de ATP. Este hecho deja en suspenso cuál pueda ser el mecanismo por el que la CFTR estimula el canal ORCC.

FIGURA 7



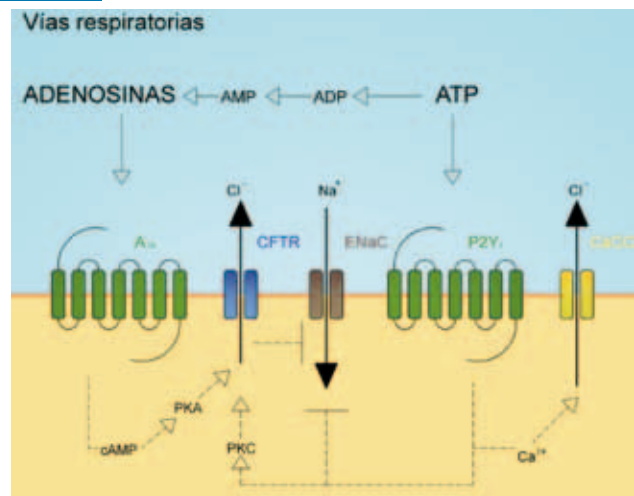
Esquema de la regulación del canal ORCC por CFTR. El canal ORCC (Outwardly Rectifying Chloride Channel) es estimulado por CFTR. Se presenta la hipótesis de Schwiebert EM, et al. (15), según la cual ORCC sería estimulado por ATP a través de sus receptores P2Y<sub>2</sub> acoplados a proteína G. La hipótesis postula que el ATP se liberaría al espacio extracelular a través del canal CFTR.

Además de la regulación de los canales ORCC, la CFTR también controla el canal epitelial de iones Na<sup>+</sup> (ENaC), presente en la membrana apical del epitelio respiratorio y principal regulador de la absorción de Na<sup>+</sup>. Desde la década de los ochenta se sabía que en la fibrosis quística la reducción en el flujo de Cl<sup>-</sup> iba acompañada de un incremento en la reabsorción de Na<sup>+</sup> de hasta 3 veces superior a lo normal. Se ha comprobado que cuando se expresa el gen del canal de Na<sup>+</sup> en ausencia del canal CFTR el flujo de Na<sup>+</sup> es mucho mayor que si en la misma célula se expresa además el gen CFTR. La estimulación por AMPc de CFTR disminuye todavía más la reabsorción de Na<sup>+</sup>. Por el contrario, la expresión simultánea del canal de Na<sup>+</sup> y una CFTR mutante aumenta la reabsorción de Na<sup>+</sup> y aún más si se intenta estimular la CFTR mutante con AMPc (Fig. 8). Poco se sabe sobre la base molecular de la conexión funcional entre CFTR y ENaC y la manera en que la CFTR controla la absorción de Na<sup>+</sup> (20).

La interacción entre CFTR y ENaC es biológicamente relevante porque el balance entre la secreción de Cl<sup>-</sup> por CFTR y la reabsorción del Na<sup>+</sup> por ENaC establece el contenido neto de sales y agua en el líquido periciliar del epitelio respiratorio (20).

Cada vez cobra más importancia la regulación de CFTR y otros canales por los nucleótidos celulares a través de sus receptores de membrana específicos. La acción extracelular de los nucleótidos está mediada por dos clases de receptores purinérgicos ampliamente distribuidos por las membranas celulares, los P2X (relacionados con la apertura de canales) y los P2Y (activados por nucleótidos de adenina y uridina). La adenosina, producto final de la hidrólisis de ATP, activa una familia de receptores acoplados a proteína G, los receptores de adenosina A<sub>1</sub>, A<sub>2a</sub>, A<sub>2b</sub> y A<sub>3</sub>. La activación del receptor A<sub>2b</sub> da como resultado la activación dependiente de AMPc de CFTR y la estimulación de la frecuencia del movimiento de los cilios de las células epiteliales. La ocupación agonista de los receptores P2Y<sub>2</sub> promueve la absorción de Na<sup>+</sup>, así como la secreción de Cl<sup>-</sup> dependiente e independiente de CFTR, el movimiento ciliar y la secreción de mucina.

FIGURA 8



Regulación purinérgica del transporte iónico. Los receptores purinérgicos A<sub>2b</sub> y P2Y<sub>2</sub> serían los intermediarios en la transmisión de las señales que regulan la actividad coordinada de los canales CFTR, ORCC (Outwardly Rectifying Chloride Channel), ENaC (Epithelial Na<sup>+</sup> Channel) y CaCC (Ca<sup>2+</sup> dependent Cl<sup>-</sup> Channel).

Se ha descrito que la activación de receptores purinérgicos P2Y<sub>2</sub> en el epitelio pulmonar inhibe la absorción de iones Na<sup>+</sup> (Fig. 8). Evidencias recientes sugieren que la inhibición de ENaC por la activación de receptores P2Y<sub>2</sub> (y por CFTR) requiere la hidrólisis catalizada por la fosfolipasa C de fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (PIP2) (21).

## CFTR COMO CANAL DE IONES HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>

La pérdida grave de la actividad secretora pancreática de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> en pacientes con fibrosis quística indica que CFTR juega también un importante papel en la secreción de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>. A finales de los años ochenta se sugirió un modelo por el que el HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> se secretaba vía un intercambio Cl<sup>-</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> en colaboración con un canal de Cl<sup>-</sup> en la membrana apical (22). Posteriormente, se pensó que el canal de Cl<sup>-</sup> era CFTR y que de su expresión dependía la actividad intercambiadora de Cl<sup>-</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, CFTR operaría en paralelo a este intercambiador permitiendo el reciclaje apical de Cl<sup>-</sup> para mantener el flujo del intercambio Cl<sup>-</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>. La idea de que el intercambio Cl<sup>-</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> interviene en la secreción pancreática de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> tomó fuerza al encontrar que mutaciones en *CFTR* asociadas a insuficiencia pancreática producían un marcado defecto en la actividad intercambiadora de Cl<sup>-</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> dependiente de *CFTR* (23). Sin embargo, este modelo ha sido puesto en cuestión por muchos investigadores debido a que el clásico intercambio electroneutral de Cl<sup>-</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 1:1 es solo capaz de alcanzar un máximo de 80 mmol/L de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, lejos de la concentración fisiológica (140 mmol/L de la secreción pancreática).

Recientemente, *Park et al.* (22) han demostrado que el canal CFTR puede ser más permeable a HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> que a Cl<sup>-</sup> bajo ciertas condiciones fisiológicas. Proponen un nuevo mecanismo por el cual varias quinasas sensibles a la concentración luminal de Cl<sup>-</sup> juegan un papel crucial en la secreción pancreática de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> aumentando la permeabilidad del canal CFTR al HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> y simultáneamente inhibiendo la actividad intercambiadora de Cl<sup>-</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> dependiente de CFTR.

Tanto si CFTR conduce HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> directamente como si colabora con un intercambiador de Cl<sup>-</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, la insuficiencia pancreática en pacientes con fibrosis quística con mutaciones graves demuestra claramente que la pérdida de la función de CFTR disminuye el adecuado transporte de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, y este defecto parece estar presente en la mayoría de los tejidos afectados.

## LA SUPERFAMILIA DE GENES ABC

El gen *CFTR* pertenece a la superfamilia de genes *ABC* que en humanos incluye aquellos genes cuyos productos son proteínas de membrana cuya función es el transporte de sustancias a través de la membrana celular mediante un proceso dependiente de energía. La familia *ABC* es una de las más extensas superfamilias de proteínas en la especie humana y hay que distinguirla de otras familias de proteínas como las proteínas quinasas, que también se unen al ATP y lo hidrolizan. Los dominios de unión a ATP de los genes *ABC* contienen secuencias muy conservadas (motivos Walker A y B) separados por aproximadamente 300 nucleótidos (24). Entre los miembros de esta superfamilia se encuentran varios genes de resistencia a fármacos (genes *MDR*), los genes transportadores de péptidos (*TAP1* y *TAP2*) implicados en la presentación del antígeno, y varios genes relacionados con enfermedades humanas (además de la fibrosis quística), como son el gen *ALD* de la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X, el gen *SUR* de la hiperinsulinemia hipoglicemiante familiar infantil, el gen *PMP70* del síndrome de Zellweger, el síndrome de Dubin-Johnson (asociado con mutaciones en el gen *ABCC2*), la degeneración macular asociada a la edad (con mutaciones en el gen *ABCA4*), la enfermedad de Tangier (asociada con mutaciones en el gen *ABCA1*) y la citosterolemia (asociada con mutaciones en los genes *ABCG5* y *ABCG8*). La homología de los genes *ABC* no se restringe a los genes humanos. Existen genes *ABC* a lo largo de toda la escala evolutiva desde *E. coli* hasta *S. cerevisiae* y ratón. En todos ellos, y aunque la estructura de la proteína producto del gen puede tener distintas modalidades, se conservan elementos comunes, como el hecho de que todas son proteínas de membrana y que las secuencias de las regiones Walker A y B dentro de los dominios NBD son casi idénticas. Esta homología entre el gen *CFTR* y genes homólogos de *S. cerevisiae* como son el gen *STE6*,

que codifica el transportador del factor sexual a de la levadura, y el gen *YCF1*, que confiere resistencia al cadmio, ha facilitado el estudio de las relaciones estructura/función de la proteína CFTR (25).

## PERSPECTIVAS FUTURAS

Durante las dos últimas décadas se ha desvelado cuál es la función celular alterada en la fibrosis quística. Las mutaciones en un gen cuyo producto es una proteína de membrana que funciona como un canal de  $\text{Cl}^-$  provocan la aparición de la enfermedad. También, se ha profundizado en el conocimiento de cómo se regula este canal y de cuál puede ser el mecanismo por el que el canal CFTR regula la conductancia transmembrana afectando a otros canales de  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Na}^+$  y  $\text{HCO}_3^-$ . Se ha abordado el estudio de la interacción de los distintos dominios en el normal funcionamiento del canal. El análisis de la relación estructura/función con genes en sistemas más simples y manipulables como *S. cerevisiae* pueden ayudarnos a profundizar en este estudio.

En los últimos años, numerosos trabajos han documentado la existencia de interacciones directas e indirectas entre CFTR y un cada vez mayor número de proteínas (NHERF1, NHERF2, PDZK1, PDZK2, CAL, Shank2) entre las que hay transportadores, canales iónicos, receptores, proteína quinasas, fosfatasa y proteínas del citoesqueleto. Estas interacciones juegan un papel importante en regular el transporte iónico transepitelial mediado por CFTR. Muchas de estas interacciones se producen entre dominios PDZ de estas proteínas ligantes y los extremos amino- y carboxi-terminal de CFTR. Este cúmulo de información nos permitirá conocer mejor en los próximos años la regulación de CFTR y, como consecuencia, diseñar estrategias terapéuticas para corregir o compensar los efectos deletéreos de su disfunción.

## BIBLIOGRAFÍA

- Boat TF, Welsh MJ, Beaudet AL. Cystic Fibrosis In: Scriver, CL, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. The Metabolic Basis of Inherited Disease, New York: McGraw-Hill; 1995. p. 2649-80.
- Welsh MJ. Electrolyte transport by airway epithelia. *Physiol Rev.* 1987;67(4):1143-84.
- Hille B. Ionic channels in excitable membranes. Sinauer Associates in Sunderland Mass; 1991.
- Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science.* 1989;245(4922):1066-73.
- Anderson MP, Gregory RJ, Thompson S, Souza DW, Paul S, Mulligan RC, et al. Demonstration that CFTR is a chloride channel by alteration of its anion selectivity. *Science.* 1991;253(5016):202-5.
- Cheng SH, Rich DP, Marshall J, Gregory RJ, Welsh MJ, Smith AE. Phosphorylation of the R domain by cAMP-dependent protein kinase regulates the CFTR chloride channel. *Cell.* 1991;66(5):1027-36.
- Rich DP, Gregory RJ, Anderson MP, Manavalan P, Smith AE, Welsh MJ. Effect of deleting the R domain on CFTR-generated chloride channels. *Science.* 1991;253(5016):205-7.
- Ko YH, Pedersen PL. The first nucleotide binding fold of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator can function as an active ATPase. *J Biol Chem.* 1995;270(38):22093-6.
- Aleksandrov L, Aleksandrov AA, Chang XB, Riordan JR. The First Nucleotide Binding Domain of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Is a Site of Stable Nucleotide Interaction, whereas the Second Is a Site of Rapid Turnover. *J Biol Chem.* 2002;277(18):15419-25.
- Basso C, Vergani P, Nairn AC, Gadsby DC. Prolonged nonhydrolytic interaction of nucleotide with CFTR's NH2-terminal nucleotide binding domain and its role in channel gating. *J Gen Physiol.* 2003;122(3):333-48.
- Vergani P, Nairn AC, Gadsby DC. On the mechanism of MgATP-dependent gating of CFTR  $\text{Cl}^-$  channels. *J Gen Physiol.* 2003;121(1):17-36.
- Welsh MJ. Abnormal regulation of ion channels in cystic fibrosis epithelia. *FASEB J.* 1990;4(10):2718-25.
- Gabriel SE, Clarke LL, Boucher RC, Stutts MJ. CFTR and outward rectifying chloride channels are distinct proteins with a regulatory relationship. *Nature.* 1993;363(6426):263-8.
- Hyde SC, Emsley P, Hartshorn MJ, Mimmack MM, Gileadi U, Pearce SR, et al. Structural model of ATP-binding proteins associated with cystic fibrosis, multidrug resistance and bacterial transport. *Nature.* 1990;346(6282):362-5.
- Schwiebert EM, Egan ME, Hwang TH, Fulmer SB, Allen SS, Cutting GR, et al. CFTR regulates outwardly rectifying chloride channels through an autocrine mechanism involving ATP. *Cell.* 1995;81(7):1063-73.
- Jovov B, Ismailov II, Berdiev BK, Fuller CM, Sorscher EJ, Dedman JR, et al. Interaction between cystic fibrosis transmembrane conductance regulator and outwardly rectified chloride channels. *J Biol Chem.* 1995;270(49):29194-200.
- Reisin IL, Prat AG, Abraham EH, Amara JF, Gregory RJ, Ausiello DA, et al. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator is a dual ATP and chloride channel. *J Biol Chem.* 1994;269(32):20584-91.
- Li C, Ramjeesingh M, Bear CE. Purified cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) does not function as an ATP channel. *J Biol Chem.* 1996;271(20):11623-6.
- Grygorczyk R, Tabcharani JA, Hanrahan JW. CFTR channels expressed in CHO cells do not have detectable ATP conductance. *J Membr Biol.* 1996;151(2):139-48.
- Huang P, Gilmore E, Kultgen P, Barnes P, Milgram S, Stutts MJ. Local regulation of cystic fibrosis transmembrane regulator and epithelial sodium channel in airway epithelium. *Proc Am Thorac Soc.* 2004;1(1):33-7.
- Lazarowski ER, Boucher RC. Puriergic receptors in airway epithelia. *Curr Opin Pharmacol.* 2009;9(3):262-7.
- Park HW, Nam JH, Kim JY, Namkung W, Yoon JS, Lee JS, et al. Dynamic regulation of CFTR bicarbonate permeability by  $[\text{Cl}^-]_i$  and its role in pancreatic bicarbonate secretion. *Gastroenterology.* 2010;139(2):620-31.
- Choi JY, Muallem D, Kiselyov K, Lee MG, Thomas PJ, Muallem S. Aberrant CFTR-dependent  $\text{HCO}_3^-$  transport in mutations associated with cystic fibrosis. *Nature.* 2001;410(6824):94-7.
- Dean M. The Human ATP-Binding Cassette (ABC) Transporter Superfamily [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2002. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK31/>
- Falcón-Pérez JM, Martínez-Burgos M, Molano J, Mazón MJ, Eraso P. Domain interactions in the yeast ATP binding cassette transporter Ycf1p: intragenic suppressor analysis of mutations in the nucleotide binding domains. *J Bacteriol.* 2001;183(16):4761-70.





## Capítulo 3

# MUTACIONES EN LA FIBROSIS QUÍSTICA

### Harry Cuppens

Center for Human Genetics. KU Leuven  
Leuven. Belgium

## INTRODUCCIÓN

La Fibrosis Quística (FQ) está causada por las mutaciones en el gen regulador de la conductancia transmembrana (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator, CFTR*) (1,2). El gen *CFTR* ocupa cerca de 190 kb a nivel genómico y está constituido por 27 exones (3,4). Codifica un transcrito principal del *CFTR* de una longitud aproximada de 6.130 nucleótidos (1). Existen transcritos por procesamiento alternativo del *CFTR*, el más importante carece de secuencias del exón 9 (5). La proteína CFTR es una proteína transmembrana glicosilada de una longitud de 1.480 aminoácidos (1), que funciona como canal de cloro (6,7). CFTR se expresa en células epiteliales de tejidos exocrinos, como los pulmones, páncreas, glándulas sudoríparas y conductos deferentes. Además de su función como canal de cloro, regula también otras proteínas. Por ejemplo, tiene influencia en el transporte de  $\text{HCO}_3^-$  (8). Así, CFTR forma parte de una compleja red, el *interactoma* CFTR.

Cada persona hereda un gen *CFTR* del padre y otro de la madre. La FQ es una enfermedad recesiva que solo se desarrollará cuando existan mutaciones perjudiciales en los dos genes *CFTR*. Un enfermo con FQ puede portar una mutación idéntica del *CFTR* en ambos genes *CFTR* y, por lo tanto, se denomina homocigoto para esa mutación, o dos mutaciones *CFTR* diferentes en cada gen *CFTR* y se denomina heterocigoto compuesto para esas dos mutaciones de *CFTR*. Cuando se encuentra la mutación perjudicial solo en un gen *CFTR*, la persona es portadora de FQ y está sana.

En el momento de escribir este artículo, se habían descrito 1.876 mutaciones del gen *CFTR* en la base de datos de mutaciones del *CFTR* a disposición del público (<http://www.genet.sickkids.on.ca/app>). De estas mutaciones descritas, 1.550 son causantes de enfermedad, 269 (14,3%) son polimorfismos, mientras que las consecuencias funcionales de 57 (3,0%) son desconocidas (Tabla 1). Las mutaciones se distribuyen por todo el gen *CFTR*. La mayoría de las mutaciones causantes de enfermedad son mutaciones puntuales mínimas en las que solo se ve

afectado un nucleótido. Aproximadamente un 40,7% de las mismas son mutaciones sin sentido (*missense mutations*), 16,1% son inserciones / deleciones que cambian la pauta de lectura (*frameshift mutations*); un 12,0% son mutaciones que afectan al procesamiento del ARN (*splicing mutations*); un 8,5% son mutaciones de parada (*nonsense mutations*); y un 2,0% son deleciones / inserciones sin cambio de pauta (*in-frame mutations*). Solo una pequeña fracción de estas mutaciones (2,6%) son deleciones o inserciones grandes que abarcan uno o más exones. Por último, se han descrito 15 (0,8%) mutaciones en el promotor.

Tabla 1 Distribución de los tipos de mutaciones de *CFTR*

Tipo de mutación	Recuento (1876)	Frecuencia (%)
Sin sentido	763	40,67
Con cambio de la pauta de lectura	302	16,10
Afectan al procesamiento de ARN	225	11,99
De parada	160	8,53
Deleciones/inserciones sin cambios de pauta	37	1,97
Grandes deleciones o inserciones	48	2,56
Promotor	15	0,80
Polimorfismos	269	14,34
Desconocida	57	3,04

## NOMENCLATURA DE LAS MUTACIONES DE *CFTR*

En los últimos años se ha desarrollado una nueva nomenclatura de las mutaciones del gen *CFTR* por la *Human Genome Variation Society* (HGVS) (9).

La nomenclatura utilizada para las mutaciones de *CFTR* que se introdujo cuando se identificó el gen en 1989 (1), que denominaremos nomenclatura clásica (*CFTR legacy*, según denominación en la literatura científica), no cumple con estos criterios de la HGVS. Se recomienda que actualmente las mutaciones de *CFTR* se describan según la nomenclatura HGVS, aunque sus nombres tradicionales sean ampliamente conocidos y utilizados. Por ello, se menciona con este objetivo el nombre clásico o tradicional (*legacy*) para evitar cualquier confusión.

La nomenclatura de la HGVS, que puede consultarse en <http://www.hgvs.org/mutnomen/>, debe utilizarse siempre como referencia para la versión más actualizada de la normativa. De hecho, la nomenclatura de la HGVS sigue siendo una nomenclatura de consenso en desarrollo, y aún pueden producirse revisiones menores. En este sentido, el símbolo de un codón de parada (*stop*) se ha cambiado recientemente de 'X' a un asterisco (\*). La nomenclatura de las mutaciones de la HGVS supone una lista bastante larga de normas complejas, y nos centraremos aquí en la descripción de las más relevantes para las mutaciones de *CFTR*.

Una mutación es un cambio detectado con respecto a una secuencia de referencia. La secuencia de referencia puede ser una secuencia genómica, una secuencia que codifica ADN, una secuencia del ARN o la secuencia de aminoácidos de la proteína codificada. Así, una determinada mutación puede tener denominaciones diferentes en función de la secuencia de referencia utilizada. Para distinguir los diferentes calificativos, estos van precedidos por una letra que indica el tipo de secuencia de referencia que se ha utilizado. Las dos más relevantes son la "c" para una secuencia de ADN codificante obtenida a partir de una secuencia de ARNm (por ej. c.1652G>A), y "p" para una secuencia de referencia de proteína (por ej. p Gly551Asp).

La secuencia de referencia que codifica el ADN debería referirse al transcrito mayoritario o más abundante del gen. Una mutación debería denominarse preferentemente en referencia a la secuencia de codificación del ADN, ya que solo la descripción de las mutaciones referida al ADN será completamente inequívoca. Cambios diferentes a nivel

de un mismo triplete pueden codificar para el mismo cambio de aminoácido, ya que cada aminoácido puede estar codificado por varios tripletes.

Con el fin de evitar confusiones, se debe utilizar una sola secuencia de referencia de ADN para informar de los resultados obtenidos en el estudio del paciente, aunque este informe incluya varias alteraciones detectadas en dicho gen. La secuencia de referencia de ADN debería ser la RefSeq (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/RefSeq/>), que enumera tanto el acceso como el número de versión (por ej. NM\_000492.3 para *CFTR*). La denominación de la secuencia de referencia de la mutación debería separarse por dos puntos ":" (por ej. NM\_000492.3:c.1652G>A). Las siglas de genes ya aprobadas por HGNC (*HUGO Gene Nomenclature Committee*) (<http://www.genenames.org/guidelines.html>) pueden utilizarse también como indicador de la RefSeq (por ej. *CFTR*:c.1652G>A). Cuando se utilizan conjuntamente el número de acceso a la base de datos y el símbolo de gen aprobado por el HGNC, se debe escribir este último entre paréntesis (por ej. NM\_000492.3(*CFTR*):c.1652G>A).

Tabla 2		Numeración de los nucleótidos de los diferentes exones de la región que codifica el <i>CFTR</i> según las nomenclaturas de mutaciones del HGVS y Clásica			
Nº exón	Nomenclatura HGVS		Nº exón	Nomenclatura clásica	
	Nº nucleótido de inicio	Nº nucleótido de fin		Nº nucleótido de inicio	Nº nucleótido de fin
5'UTR	-132	-1	5'UTR	1	132
exón 1	1	53	exón 1	133	185
exón 2	54	164	exón 2	186	296
exón 3	165	273	exón 3	297	405
exón 4	274	489	exón 4	406	621
exón 5	490	579	exón 5	622	711
exón 6	580	743	exón 6a	712	875
exón 7	744	869	exón 6b	876	1001
exón 8	870	1116	exón 7	1002	1248
exón 9	1117	1209	exón 8	1249	1341
exón 10	1210	1392	exón 9	1342	1524
exón 11	1393	1584	exón 10	1525	1716
exón 12	1585	1679	exón 11	1717	1811
exón 13	1680	1766	exón 12	1812	1898
exón 14	1767	2490	exón 13	1899	2622
exón 15	2491	2619	exón 14a	2623	2751
exón 16	2620	2657	exón 14b	2752	2789
exón 17	2658	2908	exón 15	2790	3040
exón 18	2909	2988	exón 16	3041	3120
exón 19	2989	3139	exón 17a	3121	3271
exón 20	3140	3367	exón 17b	3272	3499
exón 21	3368	3468	exón 18	3500	3600
exón 22	3469	3717	exón 19	3601	3849
exón 23	3718	3873	exón 20	3850	4005
exón 24	3874	3963	exón 21	4006	4095
exón 25	3964	4136	exón 22	4096	4268
exón 26	4137	4242	exón 23	4269	4374
exón 27	4243	4585	exón 24	4375	4717
3'UTR	4444	4585	3'UTR	4576	4717

La "c." se utiliza por tanto para indicar que la secuencia de referencia utilizada es la del ADN complementario del ARNm. Los nucleótidos se escriben en mayúsculas, y la numeración comienza con el primer nucleótido del primer triplete (por ej. c.1652G>A). El nucleótido 1 es la A del codón de inicio de traducción ATG. No existe un nucleótido 0, el nucleótido en 5' del codón de inicio de traducción ATG es -1, el previo -2, etc. Esta es una diferencia importante con respecto a la nomenclatura clásica de mutación de *CFTR* (*legacy*), en la que el nucleótido 1 era el primer nucleótido del transcrito *CFTR* descrito y, por lo tanto, el inicio de la región 5'-UTR (1) (UTR - untranslated: zona no traducida por delante del primer exón). Por otro lado, otra diferencia con respecto a la nomenclatura tradicional,

es la numeración de los exones. En la descripción original del transcrito de *CFTR*, se pensaba que existían 24 exones, por lo que se numeraron en consecuencia (1,3). Más tarde, se observó que los exones originales 6, 14 y 17 estaban formados cada uno por dos exones (4), y en lugar de renombrar todos los exones, solo se renombraron los exones afectados (6a, 6b, 14a, 14b, 17a y 17b). En la Tabla 2 se ofrece una visión general de la numeración de los nucleótidos de los diferentes exones de la región que codifica el gen *CFTR* de acuerdo con las nomenclaturas del HGVS y nomenclatura clásica (*CFTR legacy*).

La numeración de los nucleótidos que constituyen un intrón se refiere a los números de los nucleótidos final (exón anterior) e inicial (exón posterior) añadiendo un signo más o un signo menos respectivamente y la posición que ocupa. En el primer caso se describe el número del último nucleótido del exón anterior, signo + y posición del intrón (por ej. c.2657+5G>A). En el segundo caso se describe el número del primer nucleótido del siguiente exón, signo - y la posición corriente arriba en el intrón (por ej. c.1585-1G>A).

Para mutaciones intrónicas profundas se usa como referencia el exón más cercano. La mutación 3849+10kbC>T (nomenclatura clásica) debería denominarse por tanto como c.3718-2477C>T, y no como c.3717+12191C>T. Una sustitución de nucleótido es un cambio de secuencia donde un nucleótido es sustituido por otro. Las sustituciones de nucleótidos se describen utilizando el signo ">" (que indica "cambia a"), separando el nucleótido original y el mutado. Cabe señalar que no se utiliza la separación con una barra y que los polimorfismos no se describen como por ejemplo c.1408A/G. La descripción de una alteración debe ser neutral y no debe incluir ninguna conclusión funcional, de forma que los polimorfismos y las mutaciones de enfermedad deben describirse de forma idéntica. Existen recomendaciones que sugieren que las variantes ya identificadas como polimorfismos que no afectan a la función no se especifiquen en los informes.

Una delección de nucleótidos es un cambio de secuencia en la que se eliminan uno o más nucleótidos. Las delecciones se describen utilizando "del" después de indicar el primer y el último nucleótido(s) eliminados, separados por un "\_". Los nucleótidos eliminados pueden ser escritos (como c.1519\_1521delATC, que denota una delección ATC de los nucleótidos 1519 al 1521), pero esto no está especificado en otros casos (como c.1519\_1521del). Sin embargo, esta información aporta una mayor claridad y es por lo tanto preferible.

Cuando una delección no tiene puntos de interrupción definidos, tales como grandes delecciones que abarcan exones completos, las posiciones desconocidas se indican mediante "-?" y/o "+?" (c.54-?\_164+?del), que expresa una delección de una región que comienza en una posición desconocida en el intrón 1 (5' del nucleótido de codificación de ADN 54) y termina en una posición desconocida en el intrón 2 (3' del nucleótido de codificación de ADN 164). La posición 3' más probable es la que se asigna arbitrariamente como modificada. Por ejemplo, en el caso de la posición de aminoácido 508, el cambio de ATCATCTTTGGTGTT a ATCATTGGTGTT se describe como c.1521\_1523delCTT, y no como c.1520\_1522delTCT.

Existe una excepción a esta norma de delecciones cuando se trata de intrones flanqueados por nucleótidos idénticos. Por ejemplo, el exón 3 termina con ..GGG, el exón 4 comienza con GAA.., el último nucleótido del exón 3 es el nucleótido 273 y el primer nucleótido del exón 4 es el 274. Cuando la secuencia genómica muestre que el último nucleótido G del exón 3 es eliminado (y no el primer nucleótido del exón 4), el cambio de delección (hipotético) ..GGGGAA.. a ..GGGAA.. se describirá como c.273delG y no como c.274delG.

Las duplicaciones se designan por "dup" tras indicar el primero y el último nucleótido(s) duplicados (como c.379\_381dupTTA, que denota que 3 nucleótidos de 379 a 381 están duplicados). La inclusión de los nucleótidos duplicados es de nuevo prescindible (como c.379\_381dup), aunque añade claridad.

Las inserciones que consisten en repeticiones de mono-nucleótido, di-, tri-, etc. nucleótidos, se describen como duplicaciones y no como inserciones. Muchas mutaciones de las descritas en la nomenclatura tradicional como

inserciones se convierten en duplicaciones en la nomenclatura HGVS. Por ejemplo, c.2175dupA (o c.2175dup) indica una duplicación del nucleótido A en posición 2.175 en la secuencia de codificación del ADN. La duplicación TA hipotética en la secuencia ...GATAGAG... (que comienza en la posición 172 del ADN) a ...GATATAGAG..., se describiría como c.174\_175dup (o c.174\_175GA o c.174\_175dup2).

La variabilidad de las secuencias repetidas cortas se describe haciendo referencia al primer nucleótido de la zona repetida variable. La unidad repetida y el rango del número de repeticiones (entre paréntesis) se facilita a continuación. Con el fin de identificar el alelo individual que describimos frente a los distintos tipos de alelos conocidos, se recomienda indicar entre corchetes el número de repeticiones del alelo individual y entre paréntesis separados por un guión el mínimo y máximo número de repeticiones descrito. Cuando la secuencia repetida es larga, se indica su tamaño en vez del rango (como c.1008\_1019dup12).

Así, c.1210-12T(5\_9) y no c.1210-6T(5\_9) describe variabilidad de 5 a 9 residuos T del intrón 9 del gen *CFTR*, ya que la secuencia de referencia genómica ADN de *CFTR* (NG\_016465.1) contiene 7T(s). De la misma forma, c.1210-12T[5] describe el alelo concreto que presenta 5T(s).

La repetición TG que se encuentra por delante de la mencionada c.1210-12T(5\_9) puede presentar entre 9 y 13 repeticiones. Dado que la secuencia de referencia genómica del ADN de *CFTR* (NG\_016465.1) contiene 11 repeticiones TG, esta repetición TG se describe como c.1210-34TG(9\_13). El alelo que porta 10 repeticiones TG se describe como c.1210-34TG[10].

Las inserciones se designan mediante un "ins" colocado tras la indicación de los nucleótidos que flanquean la zona de la inserción y seguida de una descripción de los nucleótidos insertados (por ej. c.35\_36insTATCA). Para inserciones amplias, debería indicarse el número de nucleótidos insertados, junto con un número de acceso que haga referencia al archivo de la base de datos de secuencias que contiene la secuencia completa insertada.

La deleciones/inserciones de dos o más nucleótidos consecutivos (indels) se describen como una deleción seguida de una inserción: c.2157\_2163delinsGT (alternativamente c.2157\_2163delACAAATGinsGT o c.2157\_2163del7insGT) indica que se han sustituido siete nucleótidos desde 2157 a 2163 (ACAAATG) por GT.

Para describir mutaciones a nivel de los cambios en los aminoácidos de las proteínas, se añade una "p" por delante del nombre de la mutación. La secuencia de referencia de la proteína de *CFTR* es NP\_000483.3. Los aminoácidos se describen en el código de 3 letras con la primera letra en mayúsculas. El codón de inicio de traducción se numera como +1. Las secuencias de referencia de proteínas deben referirse al producto primario de traducción. La posición 3' más probable es a la que se le asigna arbitrariamente el haber sido cambiada. Las sustituciones tienen el formato p.Gly551Asp y no utilizan el signo ">"- signo que se utiliza para cambio de nucleótido a nivel del ADN. "\*" se utiliza para designar un codón de terminación de la traducción, de forma que una mutación de codón de parada tiene el formato p.Gly542\*. Las mutaciones que no ocasionan cambio de aminoácido no deben expresarse en el formato p.Glu528Glu, pero pueden describirse a nivel del ADN codificante como c.1584G>A.

Las deleciones se describen utilizando "del" después de indicar el aminoácido eliminado y el número del aminoácido afectado (como p.Ile507del). Si se ha eliminado más de 1 aminoácido, se indica el primer y el último aminoácido eliminado, y se separan por un "\_" (como p.Leu454\_Val456del).

Las duplicaciones se describen utilizando "dup" después de indicar el número del aminoácido duplicado (como p.Leu127dup). Si existe más de 1 aminoácido duplicado, se anota el primer y el último aminoácido duplicado, y se separan por "\_" (como p.Phe337\_Ile340dup).

Las inserciones se describen utilizando “ins” después de indicar los números de los aminoácidos que flanquean la zona de inserción, separados por “\_”, y seguidos por la descripción del aminoácido o aminoácidos insertados (como p.Leu137\_Leu138insThr). Las inserciones que producen duplicación se deben describir como duplicaciones, no como inserciones. Las inserciones grandes de aminoácidos no deben describirse exactamente, pero sí ofrecer el número total de aminoácidos insertados (como “ins17”). La inserción exacta puede derivarse de la descripción de la mutación a nivel del ADN.

Las inserciones-delecciones (indels) se describen como “delins”, en las cuales la delección se sigue por una inserción después de indicar el/los aminoácido/s y las posiciones que flanquean el lugar de la inserción/delección separados por “\_” (como p.Leu1304\_Asp1305delinsVal, p.Asp363\_Ser364delinsGluIle).

Las mutaciones en que existe cambio de pauta de lectura se describen utilizando “fs” después del primer aminoácido afectado por el cambio. Se puede utilizar una descripción corta (“fs”) o larga (“fs\*#”). La descripción corta solo indica la aparición de un cambio de pauta (como p.Leu88fs). La descripción larga indica también las consecuencias del cambio de pauta de lectura, es decir, el cambio que se produce tras ese cambio (como p.Leu88Ile) e indica en qué posición aparece el codón que termina la lectura o codón de parada (\*). La posición de este codón de parada en la nueva lectura se calcula comenzando en el primer aminoácido sustituido que es creado tras el cambio realizado. Así, la mutación p.Leu88Ilefs\*22 describe un cambio de la pauta de lectura que afecta a leucina-88 como el primer aminoácido afectado que cambia a isoleucina creando una nueva pauta de lectura que termina en un codón de parada en la posición 22. Para las mutaciones de cambio de la pauta de lectura, el nombre de la mutación según la nomenclatura clásica es por tanto muy diferente del de la HGVS. Por ejemplo, la denominación tradicional de la mutación p.Leu88Ilefs\*22 es la mutación 394delTT.

Cuando se han detectado en un individuo dos o más mutaciones, estas se describen incluyendo los cambios entre corchetes “[ ]”. Dos o más cambios de secuencia que se encuentran en *cis* en el mismo alelo se incluyen en un solo corchete y separados por “;” -como c.[443T>C;3067\_3072delATAGTG]. El uso del signo “;” es también un cambio reciente en la nomenclatura de las mutaciones HGVS. El signo “+” es el que se utilizaba previamente. Actualmente, el signo “+” se utiliza exclusivamente para la descripción de las mutaciones intrónicas en referencia al nucleótido final del exón anterior. Cuando los cambios en la secuencia se encuentran en *trans*, se enumeran en corchetes separados por un signo “;”. Así, c.[1624G>T];[1624G>T] indica un cambio en homocigosis de G a T en el nucleótido 1624 y c.[1624G>T];[1652G>A] indica heterocigosis para las mutaciones c.1624G>T y c.1652G>A. Por otro lado, c.[1624G>T];[?] indica que existe un cambio de G a T en el nucleótido 1624 en un alelo y que es desconocido el cambio en el otro alelo. Un “cambio desconocido en el otro alelo” puede significar que no se detectó cambio de ADN en el otro alelo, o que sí se detectó cambio pero que la consecuencia de este no está clara o no se puede predecir, o por ejemplo, un cambio de aminoácidos poco frecuente no descrito o un cambio en un sitio de procesamiento del ARNm. Además, c.[1624G>T];[=] indica un cambio G a T en el nucleótido 1624 y una secuencia normal en el otro alelo, como en un portador de FQ. Cuando el estado *trans* o *cis* de dos mutaciones es desconocido, los dos cambios de secuencia se enumeran dentro de un único corchete, y separados por “(;)”. Así, c.[215C>A(;)523A>G] indica que se identificaron dos cambios en una persona, un cambio C a A en el nucleótido 215 y un cambio A a G en el nucleótido 523, pero se desconoce si esos cambios están en el mismo alelo o en alelos diferentes.

Los cambios c.1210-34TG(9-13) y c.1210-12T(5-9) afectan a dos loci vecinos, y se puede utilizar una forma abreviada de la descripción del haplotipo común como c.1210-34TG[13]T[5] en lugar de c.[1210-34TG[13];1210-12T[5]].

La Tabla 3 enumera las mutaciones estudiadas en pruebas genéticas para *CFTR* comerciales más frecuentes en todo el mundo en nomenclatura *HGVS* y *CFTR* clásica o tradicional (*legacy*).

Tabla 3 Nomenclatura HGVS y clásica de las mutaciones de *CFTR* analizadas con más frecuencia

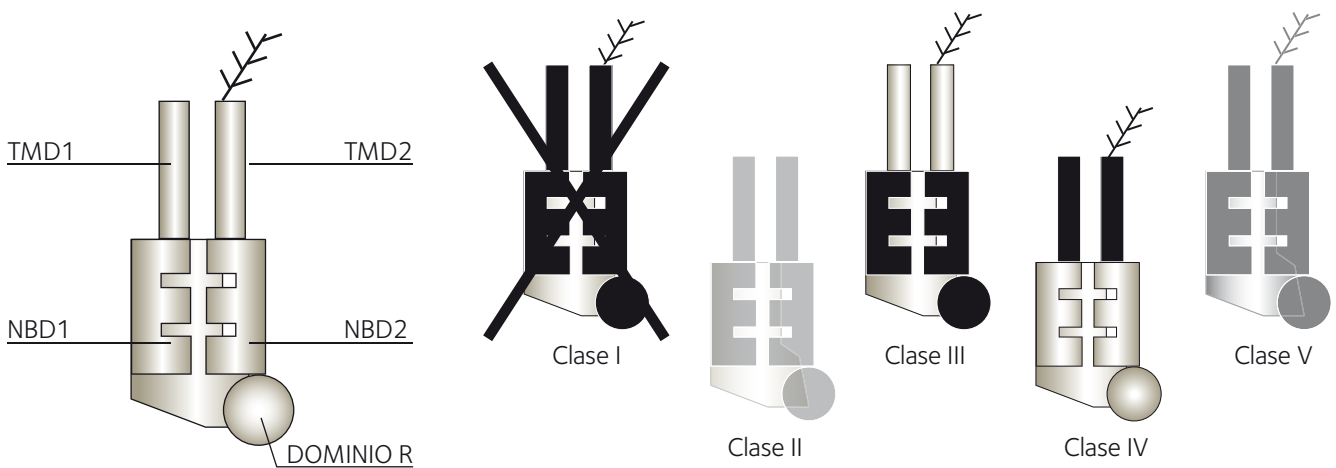
Nombre c.HGVS	Nombre p.HGVS	Nombre clásico
c.54-5940_273+10250del21080	p.Ser18Argfs*16	CFTRdele2,3
c.178G>T	p.Glu60*	E60X
c.200C>T	p.Pro67Leu	P67L
c.254G>A	p.Gly85Glu	G85E
c.262_263delTT	p.Leu88Ilefs*22	394delTT
c.350G>A	p.Arg117His	R117H
c.366T>A	p.Tyr122*	Y122X
c.489+1G>T		621+1G>T
c.579+1G>T		711+1G>T
c.579+5G>A		711+5G>A
c.948delT	p.Phe316Leufs*12	1078delT
c.1000C>T	p.Arg334Trp	R334W
c.1040G>A	p.Arg347His	R347H
c.1040G>C	p.Arg347Pro	R347P
c.1364C>A	p.Ala455Glu	A455E
c.1519_1521delATC	p.Ile507del	ΔI507 (I507del)
c.1521_1523delCTT	p.Phe508del	ΔF508 (F508del)
c.1585-1G>A		1717-1G>A
c.1558G>T	p.Val520Phe	V520F
c.1624G>T	p.Gly542*	G542X
c.1646G>A	p.Ser549Asn	S549N
c.1647T>G	p.Ser549Arg	S549R(T>G)
c.1652G>A	p.Gly551Asp	G551D
c.1654C>T	p.Gln552*	Q552X
c.1657C>T	p.Arg553*	R553X
c.1675G>A	p.Ala559Thr	A559T
c.1679G>C	p.Arg560Thr	R560T
c.1680-886A>G		1811+1.6kba>G
c.1766+1G>A		1898+1G>A
c.1766+5G>T		1898+5G>T
c.2012delT	p.Leu671*	2143delT
c.2051_2052delAAinsG	p.Lys684Serfs*38	2183AA>G
c.2052delA	p.Lys684Asnfs*38	2184delA
c.2175dupA	p.Glu726Argfs*4	2307insA
c.2657+5G>A		2789+5G>A
c.2988+1G>A		3120+1G>A
c.3067_3072delATAGTG	p.Ile1023_Val1024del	3199del6
c.3140-26A>G		3272-26A>G
c.3276C>A	p.Tyr1092X	Y1092X(C>A)
c.3276C>G	p.Tyr1092X	Y1092X(C>G)
c.3302T>A	p.Met1101Lys	M1101K
c.3454G>C	p.Asp1152His	D1152H
c.3484C>T	p.Arg1162*	R1162X
c.3528delC	p.Lys1177Serfs*15	3659delC
c.3718-2477C>T		3849+10kbC>T
c.3744delA	p.Lys1250Argfs*9	3876delA
c.3752G>A	p.Ser1251Asn	S1251N
c.3764C>A	p.Ser1255*	S1255X
c.3773dupT	p.Leu1258Phefs*7	3905insT
c.3846G>A	p.Trp1282*	W1282X
c.3909C>G	p.Asn1303Lys	N1303K
<b>Polimorfismos</b>		
c.443T>C	p.Ile148Thr	I148T
c.1210-12T[5]		T5
c.1210-12T[7]		T7
c.1210-12T[9]		T9
c.1210-34TG[11]		TG11
c.1210-34TG[12]		TG12
c.1210-34TG[13]		TG13
c.1516A>G	p.Ile506Val	I506V
c.1519A>G	p.Ile507Val	I507V
c.1523T>G	p.Phe508Cys	F508C



## CLASES DE MUTACIONES DE *CFTR*

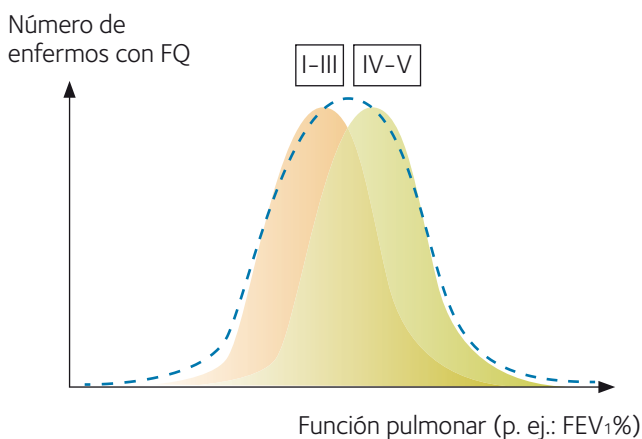
Dependiendo del efecto a nivel de la proteína, las mutaciones del gen *CFTR* pueden dividirse en cinco clases (10,11) (Fig. 1). Las mutaciones de Clase I dan como resultado ausencia de síntesis de *CFTR*, debido a que las mutaciones afectan a zonas de empalme alterando el procesamiento del ARN, a causa de mutaciones de parada que resultan en proteínas *CFTR* truncadas que son en su mayoría inestables, y por mutaciones que cambian la pauta de lectura (deleciones e inserciones). Las mutaciones de clase II, tales como la mutación más frecuente c.1521\_1523delCTT (p.Phe508del), dan como resultado proteínas *CFTR* que no consiguen madurar y son degradadas.

FIGURA 1



**Clases de mutaciones de *CFTR*.** Las mutaciones de clase I producen como resultado la ausencia de síntesis de proteínas *CFTR* funcionantes, las mutaciones de clase II producen como resultado proteínas *CFTR* que no se pliegan adecuadamente y son degradadas, las mutaciones de clase III producen como resultado proteínas *CFTR* que tienen un defecto en la regulación del canal, las mutaciones de clase IV producen como resultado canales *CFTR* que presentan propiedades de conducción defectuosas y las mutaciones de clase V producen como resultado cantidades residuales de proteína *CFTR* funcional.

FIGURA 2



**Fenotipos en grupos de enfermos con FQ según el genotipo con respecto a la clase de mutaciones de *CFTR*.** La línea de puntos muestra la distribución de la gravedad de la enfermedad pulmonar en todos los enfermos con FQ. I-III expone la distribución de la gravedad de la enfermedad pulmonar en pacientes homocigotos o heterocigotos compuestos para una mutación de clase I, II o III. IV-V expresa la distribución de la gravedad de la enfermedad pulmonar en pacientes que portan al menos una mutación de clase IV o V.

Las mutaciones de clase III dan como resultado proteínas *CFTR* que maduran y, por lo tanto, alcanzan la membrana apical de la célula, pero que dan como resultado una alteración en la regulación del canal de cloro. Las mutaciones de clase IV originan canales *CFTR* con propiedades conductoras anormales, debido a mutaciones en el poro de conductividad. Por último, las mutaciones de clase V producen como resultado una cantidad escasa de proteínas *CFTR* funcionantes. Algunas mutaciones pueden tener propiedades de más de una clase. Por ejemplo, c.1521\_1523delCTT genera un fallo en la maduración y es una mutación de clase II. Sin embargo, si c.1521\_1523delCTT no produjese un fallo en la maduración, las propiedades reguladoras serían aún anormales. Las mutaciones de clase V son de hecho mutaciones de cualquier tipo de las clases I a la IV que no tienen penetración completa. Por ejemplo, una pequeña proporción de la mutación *CFTR* c.1364C>A (anteriormente Ala455Glu) produce una maduración parcial y es, por lo tanto,

una mutación de clase V. Las mutaciones de clase V también incluyen mutaciones del lugar de empalme que afectan al procesamiento del ARN de tal forma que el lugar de empalme mutante no se utiliza en una pequeña proporción de las transcripciones de *CFTR* mutado, por lo que aún se consiguen cantidades pequeñas de transcritos normales de *CFTR*. Las mutaciones de clase I, II y III se conocen como mutaciones graves, mientras que las mutaciones de clase IV y V son mutaciones “leves”. La presentación fenotípica de todos los enfermos con FQ como, por ejemplo, gravedad de la enfermedad pulmonar, puede ser muy variable y muestra una distribución normal (Fig. 2). Los enfermos homocigotos o heterocigotos compuestos para las mutaciones de clase I, clase II o clase III representan un grupo con enfermedad pulmonar más grave. Los enfermos que portan al menos una mutación de clase IV o clase V se presentan como un grupo con enfermedad pulmonar más leve. La enfermedad pulmonar en el grupo grave muestra de nuevo una distribución normal, lo que se solapa en parte con la distribución de la enfermedad pulmonar en el grupo de enfermos leves. La clasificación de las proteínas CFTR mutadas se desarrolló como una herramienta científica y no debería utilizarse como una herramienta clínica para un determinado enfermo. Únicamente ofrece información para grupos de enfermos y no a nivel individual donde solo ofrece información de probabilidad. Otros factores genéticos además del gen *CFTR*, es decir, genes modificadores, así como factores ambientales, son responsables de la variabilidad del resultado fenotípico de la enfermedad en un paciente determinado.

## ENFERMEDADES RELACIONADAS CON *CFTR*

Además de la FQ, las mutaciones del gen *CFTR* están involucradas también en otras enfermedades. Las enfermedades relacionadas con *CFTR* incluyen la agenesia congénita bilateral de los vasos deferentes (ACBVD) (12), bronquiectasias diseminadas (13) y pancreatitis crónica idiopática (14). En los pacientes que tienen una mutación en ambos genes *CFTR*, al menos una de ellas es leve, ya que en caso contrario hubiesen desarrollado FQ. En los enfermos con ACBVD en los que se encuentra una mutación en los dos genes *CFTR*, aproximadamente el 88% de ellos porta una mutación grave de un gen *CFTR* y una mutación leve (de clase IV o V) del segundo gen *CFTR*, y aproximadamente el 12% poseen mutaciones leves de ambos genes *CFTR* (15). Esto contrasta con la FQ, en la que el 88% de los enfermos con FQ porta mutaciones graves de ambos genes *CFTR* y aproximadamente el 11% lleva una mutación grave de un gen *CFTR* y una mutación leve de su segundo gen *CFTR* (15).

## ESPECTRO DE MUTACIONES DE *CFTR* EN LOS ENFERMOS CON FQ

La incidencia de portadores de FQ y enfermos con FQ varía en las diferentes regiones de Europa. En general, aproximadamente 1 de cada 30 personas caucásicas es portadora de FQ y, por lo tanto, cerca de 1 de cada 3.600 recién nacidos caucásicos desarrollará FQ. La distribución de las mutaciones del gen *CFTR* difiere entre las diferentes poblaciones étnicas. La mutación más frecuente, c.1521\_1523delCTT (p.Phe508del), alcanza frecuencias de aproximadamente el 70% en las poblaciones de Europa del Norte, mientras que en las poblaciones de Europa del Sur se observan frecuencias más bajas. Además de c.1521\_1523delCTT, en la mayoría de las poblaciones existen otras mutaciones frecuentes, cada una de ellas alcanzando frecuencias de aproximadamente 1%-2%. Como ejemplos, las mutaciones c.1624G>T (p. Gly542\*), c.1652G>A (p. Gly551Asp), c.1657C>T (p. Arg553\*), c.3846G>A (p. Trp1282\*) y c.3909C>G (p. Asn1303Lys). Por último, para una determinada población, existen las mutaciones étnicas específicas que alcanzan frecuencias de aproximadamente 1%-2%. En la mayoría de las poblaciones, todas esas mutaciones combinadas cubren aproximadamente el 85%-95% de todos los genes *CFTR* mutados. El grupo restante de genes *CFTR* mutados en una población particular comprende mutaciones raras, algunas de ellas solo se encuentran en una única familia. Las mutaciones *CFTR* que producen FQ se observan en 95%-99% de los genes *CFTR* procedentes de enfermos con FQ de Europa del Norte, mientras que la tasa de detección de mutación es solo del 90%-95% en los enfermos con FQ de Europa del Sur (<http://www.who.int/genomics/publications/en/>).

## PRUEBAS GENÉTICAS PARA MUTACIONES DE *CFTR*

La existencia de mutaciones frecuentes y específicas de etnia del gen *CFTR* ha permitido el desarrollo de pruebas dirigidas a la detección de mutaciones específicas que permiten detectarlas de forma simultánea. Las pruebas dirigidas a la detección de mutaciones específicas disponibles en el mercado detectan el 85%–95% de las mutaciones FQ que producen enfermedad y que se observan en genes *CFTR* de enfermos con FQ en la mayoría de las poblaciones caucásicas. Por tanto, una prueba *CFTR* negativa no significa necesariamente que las personas estudiadas no sean portadoras de FQ, o que la pareja estudiada no tenga riesgo de tener un niño con FQ. Es decir, puede existir un riesgo residual. Los cálculos del riesgo residual no se encuentran entre los objetivos de este capítulo y se pueden encontrar en detalle en otros trabajos (16). Dada la existencia de mutaciones específicas de grupos étnicos, es importante detectar mutaciones que son frecuentes en el país del que los padres (y abuelos) de la persona estudiada son originarios, en vez de un panel de mutaciones del país en el cual vive actualmente el individuo estudiado.

Las mutaciones no detectadas mediante pruebas dirigidas a la detección de mutaciones específicas pueden identificarse mediante métodos de exploración de mutaciones, como las pruebas de polimorfismo de conformación de cadena sencilla (*Single Stranded Conformation Polymorphism, SSCP*), electroforesis en gel con gradiente de desnaturalización (*Denaturing Gradient Gel Electrophoresis, DGGE*), cromatografía líquida de desnaturalización de alto rendimiento (*Denaturing High Performance Liquid Chromatography, DHPLC*). Una mutación puede (pero no necesariamente) afectar las propiedades físicas de una molécula de ADN que porta una mutación, lo que podría (pero a su vez no necesariamente) detectarse con esas pruebas que pueden revelar fragmentos de ADN con propiedades físicas alteradas. Aunque la sensibilidad de SSCP, DGGE y DHPLC aumenta respectivamente, la sensibilidad no alcanza el 100%, por lo que aún podrían dejar de detectarse algunas mutaciones. La sensibilidad de detección de la mutación completa para las regiones analizadas solo se puede obtener mediante la secuenciación y, debido a esto, algunos laboratorios de diagnóstico confían en la secuenciación y no en la exploración de mutación. Estas técnicas de exploración se desarrollaron originalmente debido a que la secuenciación completa de genes era lenta y costosa. De este modo, únicamente se necesita secuenciar las regiones relevantes del gen que muestran un comportamiento anormal en una prueba de exploración de mutación para poder confirmar y caracterizar la identidad de la mutación real. La secuenciación ya no es hoy en día tan laboriosa y cara como solía ser, y debería ser el método preferido para detectar las mutaciones de *CFTR* menos frecuentes. En algunos países, solo se utilizan pruebas de detección de mutación directas, como es el caso de la mayoría de los países de América del Sur y Latinoamérica, lo que explica la baja sensibilidad de la detección de mutaciones en dichos países (<http://www.who.int/genomics/publications/en/>), aunque un informe más reciente (17) muestra una mejoría.

## MUTACIONES COMPLEJAS DE *CFTR*

La interpretación de la mayoría de las mutaciones estudiadas con las pruebas específicas para mutaciones disponibles en el mercado es sencilla, excepto para las mutaciones c.443T>C (Ile148Thr), c.1210–12T[5] (polimorfismo T5) y c.350G>A (Arg117His) (5,18,19). Por razones históricas, c.443T>C fue incluida en varias pruebas comerciales dirigidas a la detección de mutaciones específicas. Puesto que la secuenciación requería mucho tiempo y trabajo, la mayor parte de las veces no se analizaba el gen *CFTR* completamente en la búsqueda de mutaciones *CFTR*, lo que se detuvo cuando se encontró una mutación como la c.443T>C. El criterio principal para clasificar una variación como una mutación que produce enfermedad y no como un polimorfismo fue mediante exploración en busca de la presencia de dicha mutación en genes *CFTR* normales de los padres de enfermos con FQ. Cuando no se encontraba la mutación en los genes *CFTR* normales, la mayoría de las veces se concluía que era una mutación que producía enfermedad. Tal análisis no tenía siempre la suficiente potencia, por ejemplo, cuando se exploraban 50–100 genes *CFTR* normales, de forma que podría pasarse por alto un polimorfismo. Cuando se comprendió el gran espectro de las mutaciones, en el cual muchas de ellas eran raras, en 2001 el *American College of Medical Genetics* y el *American College of Obstetricians and Gynecologists* recomendó un panel de las 23 mutaciones del gen *CFTR* más frecuentes encontradas en su población y en todo el mundo, que deberían estudiarse en una prueba genética (comercial), que incluía la mutación c.443T>C (20). Desde entonces, se ha reconocido que c.443T>C

aislado es un polimorfismo (21). Cuando se encuentra en un enfermo con FQ una mutación productora de enfermedad se encuentra en *cis* con c.443T>C. En la mayoría de las ocasiones, esta es la mutación c.3067\_3072delATAGTG, que en la actualidad se incluye también en algunas pruebas específicas de mutación y que hace la inclusión de la c.443T>C en las pruebas incluso más obsoleta. Aunque el *American College of Medical Genetics* y el *American College of Obstetricians and Gynecologists* recomendó en 2004 excluir c.443T>C de su panel de mutaciones (22), ha permanecido en muchas pruebas genéticas. No todas las mutaciones que son estudiadas en las pruebas comerciales dirigidas a la detección de mutaciones específicas son, por lo tanto, necesariamente mutaciones causantes de enfermedad.

La mutación/polimorfismo c.1210-12T[5] es la mutación productora de ACBVD más frecuente del gen *CFTR* (12). c.1210-12T[5] es uno de los alelos que se encuentra en el locus polimórfico c.1210-12T(5-9) en el intrón 9, que se conoce como locus Tn en intrón 8 del gen *CFTR* según la nomenclatura clásica. En este locus se encuentra un polimorfismo de 5, 7 o 9 residuos de timidina. Cuando se encuentra un número inferior de timidinas se produce un procesamiento del ARN menos eficiente (5), lo que produce como resultado transcritos *CFTR* que carecen de secuencias de exón 9 (5). Los transcritos *CFTR* que carecen de secuencias de exón 9 dan como resultado proteínas *CFTR* que no maduran (23,24). En transcritos derivados de c.1210-12T[5] *CFTR*, aproximadamente el 90% de los transcritos del *CFTR* carece del exón 9. En transcritos derivados de c.1210-12T[7] *CFTR* o c.1210-12T[9] *CFTR*, solo aproximadamente 5%-30% o 2%-5% de los transcritos *CFTR* carecen del exón 9, respectivamente (5). La media de procesamiento alternativo del ARN del exón 9 se ve afectada aún más por el alelo encontrado en el locus anterior a c.1210-34TG(9\_13), conocido como el locus TGM en la nomenclatura clásica de mutaciones de *CFTR* (25-28). Cuanto mayor es el número de repeticiones TG, menos eficiente será el procesamiento del exón 9. Debería tenerse en cuenta que el mayor efecto sobre el procesamiento alternativo del ARN está producido por el locus c.1210-12T(5-9), mientras que el locus c.1210-34TG(9\_13) tiene solo un efecto adicional mucho menor. Por este motivo, el alelo c.1210-34TG(9\_13) asociado con c.1210-12T[7] o c.1210-12T[9] no es clínicamente relevante puesto que todos los haplotipos c.[1210-34TG(9\_13);1210-12T[7]] o c.[1210-34TG(9\_13);c.1210-12T[9]] darán como resultado una cantidad suficiente de *CFTR* funcional. Dado el hecho de que el alelo c.1210-12T[5] tiene un impacto mucho más relativo y da como resultado solo un 10% de *CFTR* funcional, la modulación adicional por la repetición TG determinará si la cantidad de *CFTR* funcional se encuentra por encima o por debajo del nivel crítico de *CFTR* funcional que produce enfermedad. El polimorfismo c.1210-12T[5] puede encontrarse tanto en *cis* con un alelo c.1210-34TG[11], c.1210-34TG[12], o c.1210-34TG[13]. El alelo c.1210-12T[5]-*CFTR* más frecuente en la población general es c.[1210-34TG[11];1210-12T[5]] *CFTR* (aproximadamente 90%). En los enfermos con ACBVD, el alelo c.[1210-34TG[11];1210-12T[5]] *CFTR* es poco frecuente (aproximadamente 10%), mientras que los alelos c.[1210-34TG[12];1210-12T[5]] y c.[1210-34TG[13];1210-12T[5]] *CFTR* son los que se encuentran mayoritariamente (25,28). c.[1210-34TG[13];1210-12T[5]] *CFTR* podría incluso producir FQ con suficiente función pancreática. Mientras que la mayoría de las pruebas comerciales específicas de mutación de *CFTR* pueden determinar el alelo presente en el c.1210-12T(5-9), el alelo en el locus c.1210-34TG(9\_13) o en los haplotipos c.[1210-34TG(9\_13);1210-12T(5-9)] *CFTR* solo se pueden determinar mediante secuenciación.

c.350G>A es la 16ª mutación más frecuente observada en enfermos con FQ en todo el mundo, lo que legitima su inclusión en las pruebas dirigidas a la detección de mutaciones específicas de *CFTR*. c.350G>A puede encontrarse en *cis* con c.1210-12T[5] o c.1210-12T[7] (19). c.[350G>A;1210-12T[5]] dará como resultado una *CFTR* menos funcional que c.[350G>A;1210-12T[7]]. El efecto del alelo c.1210-34TG(9\_13) es mucho menor que el efecto de los alelos c.350G>A y c.1210-12T(5-7), por lo que el alelo c.1210-34TG(9\_13) no es clínicamente relevante en los alelos c.350G>A *CFTR*.

c.[350G>A;1210-12T[5]] en heterocigosidad compuesta con una mutación productora de enfermedad grave, y posiblemente en homocigosidad, resultará generalmente en una FQ leve. c.[350G>A;1210-12T[7]] por otra parte podría dar como resultado FQ leve, ACBVD o ninguna enfermedad. La penetrancia de c.[350G>A;1210-12T[7]] para ACBVD es mayor que para FQ; c.350G>A es de hecho la segunda mutación causante de ACBVD en frecuencia del gen *CFTR* (29). En los programas de cribado neonatal, hasta más del 7% de los recién nacidos que presentan una prueba de tripsinógeno inmunorreactivo elevada, resultan ser heterocigotos compuestos para c.350G>A

y una mutación *CFTR* productora de enfermedad grave (30). Hasta ahora, estos enfermos no desarrollan signos de FQ durante su vida adulta (31). Se estima que menos del 1% de las mutaciones *CFTR* c.350G>A producirán enfermedad cuando se encuentran en heterocigosidad compuesta con otra mutación *CFTR* productora de enfermedad. Cuando se encuentran una mutación o un genotipo c.[350G>A;1210-12T[5]], c.[1210-34TG[13];1210-12T[5]], c.[1210-34TG[12];1210-12T[5]] *CFTR*, su poder predictivo de enfermedad FQ leve y ACBVD es muy alto. Debido al hecho de que se han encontrado c.[350G>A;1210-12T[7]] en enfermos con FQ y c.[1210-34TG[11];1210-12T[5]] en enfermos con ACBVD, pero con una incidencia más elevada aún en personas sin enfermedad, la interpretación depende de si el objetivo es diagnóstico o cribado. Si se encuentra un gen mutado c.[350G>A;1210-12T[7]] *CFTR* en heterocigosidad compuesta con una mutación *CFTR* productora de enfermedad en un individuo con síntomas de FQ o enfermedad relacionada con *CFTR*, este genotipo observado podría explicar la enfermedad del paciente. Si se encuentra un *CFTR* mutado c.[350G>A;1210-12T[7]] en heterocigosidad compuesta con una mutación de *CFTR* productora de enfermedad en una persona sin síntomas, como en programas de cribado en recién nacidos, entonces el genotipo observado es poco probable que produzca una enfermedad pediátrica.

Si se encuentra un alelo *CFTR* c.[1210-34TG[11];1210-12T[5]], o c.1210-12T[5] como tal, en heterocigosidad compuesta con una mutación *CFTR* productora de enfermedad en una persona con síntomas de FQ o enfermedad relacionada con *CFTR*, este genotipo observado entonces explica la enfermedad del paciente. Si un alelo mutado *CFTR* c.[1210-34TG[11];1210-12T[5]], o c.1210-12T[5] como tal se encuentra en heterocigosidad compuesta con una mutación *CFTR* productora de enfermedad en una persona sin síntomas, entonces el genotipo observado es poco probable que dé como resultado una ACBVD en varones. En algunas circunstancias, la interpretación de las pruebas genéticas de *CFTR* depende, por lo tanto, del objetivo de dicha prueba, es decir, si el objetivo es diagnosticar o detectar. Las directrices de consenso sobre las pruebas de cribado (neonatal) de *CFTR* han sido descritas en detalle en otros trabajos (32-34).

## CONSECUENCIAS FUNCIONALES DE LAS MUTACIONES POCO FRECUENTES DE *CFTR*

En el caso de que se realice la exploración o secuenciación de la mutación, se podrían identificar mutaciones poco frecuentes cuyas consecuencias funcionales no están claras. Por este motivo, muchos médicos aconsejan, por lo tanto, llevar a cabo únicamente pruebas específicas para la detección de mutaciones de las que se ha establecido con claridad que producen FQ. Para superar este problema, se ha puesto en marcha el proyecto CFTR2 (<http://www.cftr2.com/pass.php>) (Garry Cutting, comunicación personal). El objetivo del proyecto CFTR2 es evaluar y comunicar la responsabilidad sobre la enfermedad de las mutaciones *CFTR* que se han comunicado en los enfermos con FQ. Un comité de expertos clínicos en FQ aprobó los datos clínicos obtenidos de cada enfermo utilizando criterios uniformes. Se seleccionó como la medida principal el nivel de cloro en sudor. En primera instancia, se incluyeron todas las mutaciones que se producían en 9 o más enfermos en todo el mundo. Esas 160 mutaciones constituyen el 96% de los alelos de FQ encontrados en los enfermos con FQ en todo el mundo. Para complementar la evidencia clínica de la patogenia de la FQ, también se comunicaron las consecuencias funcionales de esas mutaciones. Estas incluyen estudios del efecto de la mutación sobre el procesamiento de ARN, y sobre el procesamiento y función de *CFTR*. En una segunda fase, se extenderá el número de mutaciones a 260, es decir, mutaciones que se producen en 5 o más enfermos a nivel mundial, y que representan un 98% de los alelos de FQ observados en los enfermos con FQ en todo el mundo. La base de datos del estudio CFTR2 será, por lo tanto, una herramienta importante en el consejo genético del futuro. De hecho, solo los estudios funcionales podrán determinar si una mutación *CFTR* encontrada mediante las pruebas genéticas es una mutación que produce FQ o no.

## CONCLUSIÓN

Se han descrito más de 1.800 mutaciones del gen *CFTR* y el número de mutaciones continúa aumentando. Además de su implicación en la FQ, las mutaciones *CFTR* están involucradas en otras enfermedades (relacionadas con *CFTR*). La mutación más frecuente en la FQ,  $\Delta F508$ , es probablemente la mutación más conocida en el mundo

de la genética. Lo más probable es que mantenga este estatus, incluso aunque se denomine actualmente a esta mutación como c.1519\_1521delATC. La implementación de esta nomenclatura oficial del HGVS es un reto para todos los profesionales en el campo de la FQ. Las consecuencias fenotípicas de una determinada mutación *CFTR*, o de un genotipo *CFTR*, son variables de un enfermo a otro, debido a la acción de genes modificadores y factores ambientales. Cada persona es única, y también lo es su enfermedad.

(Texto traducido del original)

## BIBLIOGRAFÍA

- Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science*. 1989;245(4922):1066-73.
- Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, Cox TK, Chakravarti A, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science*. 1989;245(4922):1073-80.
- Rommens JM, Lannuzzi MC, Kerem B, Drumm ML, Melmer G, Dean M, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science*. 1989;245(4922):1059-65.
- Zielenski J, Rozmahel R, Bozon D, Kerem B, Grzelczak Z, Riordan JR, et al. Genomic DNA sequence of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene. *Genomics*. 1991;10(1):214-28.
- Chu CS, Trapnell BC, Curristin S, Cutting GR, Crystal RG. Genetic basis of variable exon 9 skipping in cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mRNA. *Nat Genet*. 1993;3(2):151-6.
- Drumm ML, Pope HA, Cliff WH, Rommens JM, Marvin SA, Tsui LC, et al. Correction of the cystic fibrosis defect in vitro by retrovirus-mediated gene transfer. *Cell*. 1990;62(6):1227-33.
- Drumm ML, Wilkinson DJ, Smit LS, Worrell RT, Strong TV, Frizzell RA, et al. Chloride conductance expressed by delta F508 and other mutant CFTRs in *Xenopus* oocytes. *Science*. 1991;254(5039):1797-9.
- Choi JY, Muallem D, Kiselyov K, Lee MG, Thomas PJ, Muallem S. Aberrant CFTR-dependent  $\text{HCO}_3^-$  transport in mutations associated with cystic fibrosis. *Nature*. 2001;410(6824):94-7.
- den Dunnen JT, Antonarakis SE. Mutation nomenclature extensions and suggestions to describe complex mutations: a discussion. *Hum Mutat*. 2000;15(1):7-12.
- Welsh MJ, Smith AE. Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis. *Cell*. 1993;73(7):1251-4.
- Wilschanski M, Zielenski J, Markiewicz D, Tsui LC, Corey M, Levison H, et al. Correlation of sweat chloride concentration with classes of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutations. *J Pediatr*. 1995;127(5):705-10.
- Chillón M, Casals T, Mercier B, Bassas L, Lissens W, Silber S, et al. Mutations in the cystic fibrosis gene in patients with congenital absence of the vas deferens. *N Engl J Med*. 1995;332(22):1475-80.
- Pignatti PF, Bombieri C, Marigo C, Benetazzo M, Luisetti M. Increased incidence of cystic fibrosis gene mutations in adults with disseminated bronchiectasis. *Hum Mol Genet*. 1995;4(4):635-9.
- Sharer N, Schwarz M, Malone G, Howarth A, Painter J, Super M, et al. Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis. *N Engl J Med*. 1998;339(10):645-52.
- Claustres M, Guittard C, Bozon D, Chevalier F, Verlingue C, Ferec C, et al. Spectrum of CFTR mutations in cystic fibrosis and in congenital absence of the vas deferens in France. *Hum Mutat*. 2000;16(2):143-56.
- Dequeker E, Stuhmann M, Morris MA, Casals T, Castellani C, Claustres M, et al. Best practice guidelines for molecular genetic diagnosis of cystic fibrosis and CFTR-related disorders--updated European recommendations. *Eur J Hum Genet*. 2009;17(1):51-65.
- Pérez MM, Luna MC, Pivetta OH, Keyeux G. CFTR gene analysis in Latin American CF patients: heterogeneous origin and distribution of mutations across the continent. *J Cyst Fibros*. 2007;6(3):194-208.
- Bozon D, Zielenski J, Rininsland F, Tsui LC. Identification of four new mutations in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene: I148T, L1077P, Y1092X, 2183AA->G. *Hum Mutat*. 1994;3(3):330-2.
- Kiesewetter S, Macek M Jr, Davis C, Curristin SM, Chu CS, Graham C, et al. A mutation in CFTR produces different phenotypes depending on chromosomal background. *Nat Genet*. 1993;5(3):274-8.
- Grody WW, Cutting GR, Klinger KW, Richards CS, Watson MS, Desnick RJ; Subcommittee on Cystic Fibrosis Screening, Accreditation of Genetic Services Committee, ACMG. American College of Medical Genetics. Laboratory standards and guidelines for population-based cystic fibrosis carrier screening. *Genet Med*. 2001;3(2):149-54.
- Claustres M, Altiéri JP, Guittard C, Templin C, Chevalier-Porst F, Des Georges M. Are p.I148T, p.R74W and p.D1270N cystic fibrosis causing mutations? *BMC Med Genet*. 2004;5:19.
- Watson MS, Cutting GR, Desnick RJ, Driscoll DA, Klinger K, Mennuti M, et al. Cystic fibrosis population carrier screening: 2004 revision of American College of Medical Genetics mutation panel. *Genet Med*. 2004;6(5):387-91.
- Strong TV, Wilkinson DJ, Mansoura MK, Devor DC, Henze K, Yang Y, et al. Expression of an abundant alternatively spliced form of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene is not associated with a cAMP-activated chloride conductance. *Hum Mol Genet*. 1993;2(3):225-30.
- Delaney SJ, Rich DP, Thomson SA, Hargrave MR, Lovelock PK, Welsh MJ, Wainwright BJ. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator splice variants are not conserved and fail to produce chloride channels. *Nat Genet*. 1993;4(4):426-31.
- Cuppens H, Lin W, Jaspers M, Costes B, Teng H, Vankeerberghen A, et al. Polyvariant mutant cystic fibrosis transmembrane conductance regulator genes. The polymorphic (TG)<sub>m</sub> locus explains the partial penetrance of the T5 polymorphism as a disease mutation. *J Clin Invest*. 1998;101(2):487-96.
- Pagani F, Buratti E, Stuardi C, Romano M, Zuccato E, Niksic M, et al. Splicing factors induce cystic fibrosis transmembrane regulator exon 9 skipping through a nonevolutionary conserved intronic element. *J Biol Chem*. 2000;275(28):21041-7.
- Buratti E, Dörk T, Zuccato E, Pagani F, Romano M, Baralle FE. Nuclear factor TDP-43 and SR proteins promote in vitro and in vivo CFTR exon 9 skipping. *EMBO J*. 2001;20(7):1774-84.
- Groman JD, Hefferon TW, Casals T, Bassas L, Estivill X, Des Georges M, et al. Variation in a repeat sequence determines whether a common variant of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene is pathogenic or benign. *Am J Hum Genet*. 2004;74(1):176-9.
- Gervais R, Dumur V, Rigot JM, Lafitte JJ, Roussel P, Claustres M, et al. High frequency of the R117H cystic fibrosis mutation in patients with congenital absence of the vas deferens. *N Engl J Med*. 1993;328(6):446-7.
- Scotet V, Audrézet MP, Roussey M, Rault G, Dirou-Prigent A, Journel H, et al. Immunoreactive trypsin/DNA newborn screening for cystic fibrosis: should the R117H variant be included in CFTR mutation panels? *Pediatrics*. 2006;118(5):e1523-9.
- Peckham D, Conway SP, Morton A, Jones A, Webb K. Delayed diagnosis of cystic fibrosis associated with R117H on a background of 7T polythymidine tract at intron 8. *J Cyst Fibros*. 2006;5(1):63-5.
- Castellani C, Cuppens H, Macek M Jr, Cassiman JJ, Kerem E, Durie P, et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J Cyst Fibros*. 2008;7(3):179-96.
- 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(3):153-73.
- Bombieri 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 Suppl 2:S86-102.



## Capítulo 4

# RELACIÓN FENOTIPO-GENOTIPO GENES MODIFICADORES

### María Jesús Alonso Ramos

Instituto de Biología y Genética Molecular. Universidad de Valladolid/CSIC  
Valladolid

### Juan José Tellería Orriols

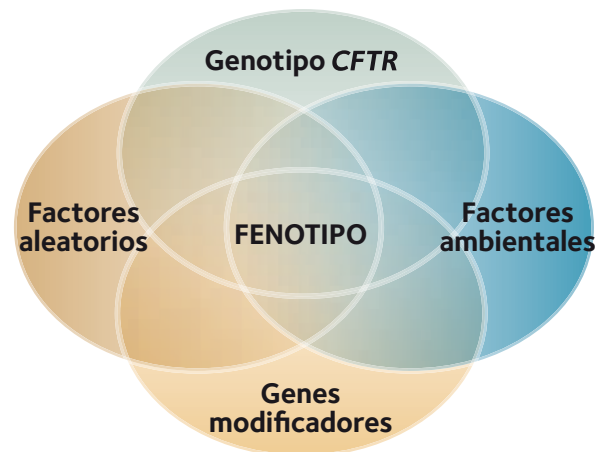
Instituto de Biología y Genética Molecular. Universidad de Valladolid/CSIC  
Valladolid

## RELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO

El fenotipo clínico en los pacientes afectos de Fibrosis Quística (FQ) resulta de la interacción compleja entre el genotipo *CFTR*, la influencia de genes modificadores, la relación entre el canal de cloro CFTR y otros canales iónicos y la expresión de CFTR en diferentes tejidos, además de la exposición a diferentes agentes ambientales (Fig.1).

Desde el descubrimiento del gen causante de la FQ en 1989 (1) ha existido un gran interés por determinar la influencia del genotipo *CFTR* sobre el fenotipo, pues ya anteriormente se habían observado diferencias clínicas entre pacientes afectos de esta patología y se sabía que algunas de ellas estaban determinadas genéticamente. En la actualidad hay descritas más de 1.800 mutaciones en *CFTR* (2) que afectan de distinta forma a la estructura y la funcionalidad de la proteína, reduciendo o incluso impidiendo el transporte de electrolitos a través de la membrana de las células epiteliales de los tejidos en los que se expresa este gen, principalmente en pulmón, páncreas, intestino, glándula sudorípara y conductos deferentes del testículo.

FIGURA 1



El fenotipo viene determinado por factores de diferentes tipos.



Estas mutaciones se clasifican en 5 clases dependiendo del mecanismo a través del cual afectan a la producción de proteína CFTR o a su funcionalidad (3):

- **Clase I:** mutaciones que producen un bloqueo en la síntesis de proteína.
- **Clase II:** bloqueo en el procesamiento.
- **Clase III:** bloqueo en la regulación.
- **Clase IV:** conductancia alterada.
- **Clase V:** síntesis reducida.

Dependiendo de la clase de mutaciones que se combinan en ambas cromosomas de un paciente, puede resultar un fenotipo con los síntomas de una FQ clásica (multisintomática) o de una FQ más leve o incluso monosintomática (Tabla 1).

Clase	I	II	III	IV	V
Defecto	No síntesis	Bloqueo en el procesamiento	Bloqueo en la regulación	Conductancia alterada	Síntesis reducida
Tipos de mutaciones	<i>Nonsense</i> <i>Frameshift</i>	<i>Missense</i> Delecciones de aminoácidos	<i>Missense</i> Cambios de aminoácidos	<i>Missense</i> Cambios de aminoácidos	<i>Missense</i> Cambios de aminoácidos <i>Splicing</i> alternativo
Efecto sobre el fenotipo	Grave IP, ARG, CLE	Grave IP, ARG, CLE	Grave IP, ARG, CLE	Leve SP, ARG-M, CLL	Leve SP, ARG-M, CLL o CLE

IP= Insuficiencia Pancreática. SP= Suficiencia Pancreática. ARG=Afectación Respiratoria Grave. ARG-M=Afectación Respiratoria Grave-Moderada. CLE=Cloro en sudor Elevado. CLL=Cloro en sudor Límite.

## AFECTACIÓN PANCREÁTICA

El grado de correlación entre el genotipo y el fenotipo es elevado en relación a la afectación del páncreas exocrino y esto ha llevado a clasificar las mutaciones en dos grupos, dependiendo de que causen insuficiencia pancreática o no. Las mutaciones de clases I, II y III (mutaciones stop, delecciones de aminoácidos y cambios de marco de lectura) dan como resultado una reducción importante de la función o la expresión de CFTR y están asociadas a insuficiencia pancreática (IP). Los pacientes con genotipos asociados a la pérdida total del CFTR como canal de cloro tienen IP exocrina desde el nacimiento o de aparición temprana y estas se denominan mutaciones graves. Sin embargo, las mutaciones pertenecientes a las clases IV y V están claramente relacionadas con la suficiencia pancreática (SP) y se consideran mutaciones leves, ya que causan una pérdida moderada de la funcionalidad de CFTR y esta función residual es suficiente para preservar la función pancreática. Este tipo de mutaciones suelen ser sustituciones de aminoácidos o de mutaciones de *splicing*. Cuando un paciente es heterocigoto compuesto, para una mutación grave y una leve suele haber SP. Sin embargo, la pancreatitis es un problema que afecta a un 1-2% de los pacientes FQ y aparece en pacientes que presentan SP al nacimiento, pero tienen más riesgo de padecer IP en etapas posteriores que aquellos que no desarrollan pancreatitis. Este rasgo fenotípico está asociado a genotipos con, al menos, una mutación leve en general y en particular a p.Arg117His (4). También hay evidencias recientes de que polimorfismos considerados neutrales pueden afectar a sitios de *splicing* alternativos, contribuyendo a modificar el nivel de proteína funcionante; así, variantes CFTR comunes están relacionadas con la presencia de transcritos aberrantes: se ha comprobado que el haplotipo H10 (TG11-T7-470V) protege frente a la aparición de pancreatitis crónica, mientras que, por el contrario, el haplotipo H3 (TG10-T7-470M) incrementa el riesgo de sufrir esta patología (5).

## VALORES DE ELECTROLITOS EN SUDOR

La afectación de la glándula sudorípara da lugar a una elevada concentración de electrolitos en sudor, que se utilizan desde hace más de 50 años como prueba diagnóstica para FQ y que sigue conservando una gran importancia en la era de la genómica. Los intervalos de referencia aceptados universalmente para la concentración de

cloro en sudor son: >60 mmol/L para considerar un diagnóstico de FQ positivo, 40-60 mmol/L se considera límite, y <40 mmol/L normal.

No se observan diferencias entre los valores de cloro en sudor de mutaciones pertenecientes a las clases I, II y III, pero estos valores suelen ser límite o incluso negativos en pacientes que presentan al menos una mutación perteneciente a la clase IV. Sin embargo, pacientes con mutaciones que causan síntesis reducida o procesamiento parcialmente defectivo de la proteína CFTR normal (clase V) presentan valores de cloro en sudor similares a aquellos de las clases I, II y III (6).

## AGENESIA CONGÉNITA BILATERAL DE VASOS DEFERENTES

La penetrancia genética de las mutaciones *CFTR* es elevada en el aparato reproductivo masculino, dando como resultado la agenesia congénita bilateral de los vasos deferentes (ACBVD) del testículo, que es responsable de un 3% de los casos de infertilidad masculina en la población caucásica. En un 85% de los casos, la ACBVD está causada por mutaciones en *CFTR*. Otra variable a tener en cuenta respecto al efecto de las mutaciones *CFTR* en el fenotipo es que el *splicing* del ARNm de *CFTR* puede variar de unos tejidos a otros, y esto explica que algunos, como los vasos deferentes, sean más sensibles a las mutaciones *CFTR* que otros, como el epitelio respiratorio. Una mutación que se identifica en más del 80% de los pacientes con ACBVD es el alelo c.1210-12T (5): es una variante polimórfica con penetrancia variable que produce un *splicing* menos eficiente del exón 9 y un nivel menor de transcritos CFTR. La penetrancia parcial de c.1210-12T (5) se debe en parte a la variación en la longitud de las repeticiones TG adyacentes, que cuanto mayor sea más afecta negativamente a la eficiencia del *splicing* del exón 9 (7). Además, este alelo c.1210-12T (5) influye en la penetrancia de otras mutaciones como p.Arg117His. También se ha observado el efecto de los haplotipos H10 (TG11-T7-470V) y H3 (TG10-T7-470M) protegiendo e incrementando respectivamente el riesgo de presentar ACBVD, como ocurría en el caso de la pancreatitis crónica (5).

## AFECTACIÓN PULMONAR

Es difícil establecer una relación entre genotipo y daño pulmonar. Varios estudios apuntan que la presencia de mutaciones de clase I o II en ambos cromosomas se asocia a un peor pronóstico en cuanto a la progresión de la patología respiratoria. De este modo, la norma general es que los pacientes con IP presentan mayor afectación pulmonar que los que tienen SP. Recientemente, un estudio en población sueca compara el fenotipo pulmonar de pacientes homocigotos para mutaciones pertenecientes a la clase I, homocigotos clase II y heterocigotos clase I/clase II, observándose que los pacientes con dos mutaciones pertenecientes a la clase I tienen menor función pulmonar (FEV<sub>1</sub> y FVC) que los que presentan genotipos clase I/clase II y los homocigotos clase II (8). Por tanto, los pacientes con dos mutaciones clase I tienen mayor riesgo de tener enfermedad pulmonar grave que los que tienen al menos una mutación perteneciente a la clase II. No se observaron diferencias en cuanto a colonización por *Pseudomonas aeruginosa* entre estos dos grupos.

Basándose en la clasificación de mutaciones *CFTR* en 5 clases, Cleveland *et al.* (9) establecen dos grupos de pacientes en relación a la afectación pulmonar:

- **Grupo S (severe):**
  - Subgrupo A: pacientes con dos mutaciones clase I.
  - Subgrupo B: pacientes con un alelo clase I y otro de clase II o III.
  - Subgrupo C: pacientes con un alelo clase II y otro de clase II o III.
  
- **Grupo M (mild):** pacientes con, al menos, un alelo de clase IV o V.

El grupo S tiene un declive más rápido de la función pulmonar que el M, y dentro de él, el subgrupo A más aún que el B o C según los datos radiográficos.

Otro hecho característico en la FQ es la infección pulmonar por determinados microorganismos, como *Pseudomonas aeruginosa* y *Burkholderia cepacia*. Se ha observado una influencia del genotipo *CFTR* sobre estas infecciones, de modo que las mutaciones leves se asocian con una menor tasa de infección por *P. aeruginosa* y aquellos genotipos que dan lugar a una función *CFTR* muy disminuida se asocian a un mayor riesgo de colonización y a edad más temprana tanto por *P. aeruginosa* como por otros microorganismos como *Staphylococcus aureus*. Sin embargo, en pacientes con una función pulmonar disminuida, los genotipos que mantienen una actividad residual *CFTR* no tienen efecto protector frente a estas infecciones, de lo que se concluye que el aumento de la función *CFTR* puede no reducir el riesgo de infección en pacientes con afectación pulmonar grave (10).

## POLIPOSIS NASAL Y RINOSINUSITIS

La rinosinusitis crónica es un diagnóstico común en los pacientes con formas típicas y atípicas de FQ, aunque en estas últimas es ligeramente más frecuente (11), probablemente debido a que los pacientes con mutaciones más graves son diagnosticados a una edad más temprana, tratándose de forma profiláctica con antibióticos. Por otro lado, también se ha encontrado una alta frecuencia de portadores de mutaciones en *CFTR* en niños y adultos con rinosinusitis crónica sin otros riesgos clínicos de FQ.

En cuanto al genotipo, en pacientes FQ con poliposis nasal hay una prevalencia de homocigotos p.Phe508del, así como de heterocigotos p.Phe508del/p.Gly551Asp.

## ÍLEO MECONIAL

El íleo meconial (IM) consiste en una obstrucción causada por espesamiento del meconio a nivel del íleon terminal, y puede dividirse en dos categorías: simple y complejo (cuando se asocia a patología gastrointestinal como atresia, necrosis o perforación), que en ocasiones son difíciles de diferenciar entre sí. En un principio, la presencia de IM se consideraba estrechamente ligada a la FQ, ya que lo presentan entre el 10 y el 20% de los afectados, pero posteriormente se comprobó que en más del 20% de los casos no se relaciona con esta patología. El IM complejo es significativamente más frecuente en pacientes sin FQ y los pacientes con FQ que presentan IM complejo suelen ser homocigotos p.Phe508del, mientras que los pacientes con FQ que presentan IM simple presentan otros genotipos (12). Las mutaciones más frecuentes asociadas a IM son p.Phe508del, p.Gly542X y p.Trp1282X; por el contrario, p.Arg117His y p.Gly551Asp parecen estar correlacionadas negativamente con la presencia de IM. Es interesante observar el posible efecto protector de p.Gly551Asp en este tejido ya que, sin embargo, afecta de forma grave a la función de *CFTR* como canal de cloro y a la función pancreática.

## GENOTIPO Y SUPERVIVENCIA

La clasificación de las mutaciones indica el efecto de estas sobre la proteína y predice el fenotipo, por lo que han intentado relacionarse con la supervivencia de los pacientes. Ciertos genotipos *CFTR* están relacionados con una menor mortalidad, pero el valor pronóstico del genotipo *CFTR* respecto a la supervivencia no ha sido claramente establecido.

En 2006, McKone *et al.* (13) llevaron a cabo un estudio retrospectivo basado en el registro de pacientes de la *US Cystic Fibrosis Foundation* y analizaron el valor pronóstico del genotipo *CFTR* sobre el fenotipo, encontrando diferencias significativas en cuanto a la tasa de mortalidad entre las distintas clases funcionales de mutaciones, diferenciando dos grupos en cuanto a la influencia del genotipo en la producción de proteína y, por tanto, en las características clínicas y la mortalidad:

- Genotipos de alto riesgo (mutaciones clase I,II y III) (media de edad supervivencia 24,2).
- Genotipos de bajo riesgo (mutaciones clase IV y V) (media de edad supervivencia 37,6).

Este método de clasificación del riesgo genético puede tener valor clínico como herramienta pronóstica para los pacientes que acaban de ser diagnosticados, ya que en el momento del diagnóstico el genotipo suele ser uno de los pocos datos clínicos disponibles. Los mecanismos a través de los cuales el genotipo influye en la supervivencia no son bien conocidos, aunque esta asociación puede explicarse en parte por la mejor función pulmonar, estatus nutricional, suficiencia pancreática y colonización por *Pseudomonas* más tardía en los genotipos de bajo riesgo.

Así, la FQ es una enfermedad compleja que implica a diferentes órganos y la correlación entre genotipo y gravedad clínica varía según de la afectación de estos, por lo que establecer la relación entre genotipo y fenotipo es difícil aunque sea una enfermedad monogénica. Así, a pesar de esta gran cantidad de información de la que se dispone en la actualidad, hay que tener cuidado al transferirla al asesoramiento de los pacientes, ya que sobre todo en relación a la afectación pulmonar, otros factores además del genotipo pueden también influir sobre ella.

Una nueva iniciativa internacional, el proyecto CFTR2 (*The Clinical and Functional Translation of CFTR*) (14), tiene como objetivo recopilar información funcional y clínica sobre las mutaciones *CFTR*. Esta información completa, avanzada y revisada por expertos se espera que a largo plazo tenga importantes implicaciones tanto para el diagnóstico y pronóstico de los pacientes y familias como para la selección de terapias, especialmente para los portadores de mutaciones raras.

## GENES MODIFICADORES

### INTRODUCCIÓN

La variabilidad fenotípica en una enfermedad monogénica como la FQ puede atribuirse a diferentes causas: en primer lugar, mutaciones diferentes en el gen *CFTR* pueden suponer diferentes niveles de disfunción y por lo tanto de expresividad de la enfermedad; a esta fuente de variabilidad se añadirían la acción de otros genes (genes modificadores), de factores medioambientales y sucesos casuales, y finalmente, debe considerarse la interacción entre estos grupos de factores modificadores (Fig. 1).

Algunas manifestaciones de la enfermedad, como la función pancreática exocrina, y en algunos casos la concentración de iones cloruro en el sudor, está estrechamente relacionada con las mutaciones causantes de FQ. Por el contrario, otras manifestaciones de la enfermedad presentan una elevada variabilidad fenotípica entre pacientes con idénticas mutaciones en *CFTR*. En este sentido, es especialmente demostrativa la repetida observación de que pacientes homocigotos para la mutación más común, la p.F508del, presentan una amplia variabilidad en relación con la afectación respiratoria. Se han descrito factores ambientales capaces de influir en la expresividad de la enfermedad pulmonar en los pacientes FQ, como las infecciones bacterianas, el nivel socioeconómico o la exposición al humo del tabaco. En sentido contrario, la mejora del estado nutricional ha demostrado estar relacionada con la mejora de la enfermedad respiratoria.

Estudios en gemelos y en hermanos afectados de FQ demuestran que la variabilidad en la afectación respiratoria independiente de *CFTR* en estos pacientes muestra una elevada heredabilidad ( $h^2 > 0,5$ ), esto es, que la evolución de la enfermedad respiratoria en los pacientes FQ depende de forma sustancial de la acción de otros genes diferentes de *CFTR* (15).

La identificación de estas variantes genéticas que influyen en la variabilidad clínica es clave para proporcionar tratamiento individualizado a los individuos con FQ. Por otra parte, permitiría identificar pacientes de riesgo de mala evolución susceptibles de tratamientos más agresivos. Pero, sin duda, la mayor ventaja que proporcionan estos estudios es permitir profundizar en el conocimiento de la patogenia de la enfermedad y la identificación de dianas terapéuticas más accesibles que *CFTR*.

## ESTUDIOS DE GENES CANDIDATOS

Para la identificación de genes modificadores del fenotipo de enfermedades monogénicas como la FQ, se utilizan los mismos métodos que sirven para la identificación de genes relacionados con la predisposición de enfermedades poligénicas. Los genes candidatos se seleccionan en algunas ocasiones debido a su posible papel en las vías patogénicas conocidas en la enfermedad. Otras veces, se designan por haber sido reconocidos como modificadores de enfermedades similares o por ser genes relacionados con la predisposición o la expresividad en enfermedades poligénicas, en nuestro caso respiratorias, como el asma o la broncopatía crónica.

La principal ventaja de los estudios de asociación de genes candidatos es su relativo bajo coste. Además, al tratarse de genes de función conocida, la posibilidad de que existan terapias que permitan modificar la función de los factores que resulten implicados es sin duda mayor. El inconveniente es que, por tratarse de genes relacionados con mecanismos patogénicos conocidos, será imposible identificar nuevas rutas patogénicas. Los estudios de asociación de genes candidatos han obtenido frecuentemente resultados poco congruentes y en algunos casos incluso opuestos. En otros casos, por el contrario, los datos de los estudios coinciden al señalar genes y alelos potencialmente implicados en la modulación fenotípica de la FQ.

## MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD PULMONAR

### $\alpha$ 1-antitripsina (AAT)

Las variantes más comunes de este gen han sido repetidamente evaluadas en los estudios de genes candidatos modificadores de la FQ. Las variantes estudiadas en la mayoría de los trabajos son los alelos S y Z que cursan con niveles plasmáticos reducidos de proteína y el polimorfismo +1237G→A situado en la región del promotor a 3' del gen que provoca una respuesta reducida en la fase aguda.

La mayor parte de los trabajos no encuentran relación entre las variantes analizadas y la función pulmonar, aunque algunos estudios han encontrado que los pacientes con los alelos S y Z, así como los portadores del alelo A en la posición +1237, presentaban mejor función respiratoria. Estos polimorfismos y variantes alélicas se han relacionado en otros estudios con la prevalencia y edad de aparición de las infecciones por *Pseudomonas* (16).

### Lectina de unión a manosa (MBL)

Es una colectina con capacidad de unión a estructuras de azúcares repetitivos presentes en una gran variedad de microorganismos. Las deficiencias de MBL, causadas por polimorfismos en el gen que la codifica (*MBL2*), pueden ser un importante factor de riesgo de infecciones, incluyendo neumonía y sepsis, incluso en individuos sin déficit en la respuesta inmune adaptativa. El papel de la molécula MBL en la respuesta inmune innata no adaptativa está aún en discusión; sin embargo, estudios preliminares del empleo de terapias sustitutivas con MBL en pacientes deficientes han arrojado resultados prometedores.

La variante más estudiada es un haplotipo situado en el exón 1 de *MBL2*, consistente en la combinación de tres polimorfismos ligados. El alelo normal se conoce como alelo "A", y cualquiera de sus variantes como alelo "O". La combinación de estos haplotipos con el polimorfismo c.-221G→A situado en el promotor permite clasificar a los pacientes en altos, intermedios y bajos productores de MBL.

Numerosos estudios han tratado de relacionar los polimorfismos de MBL con la evolución de los pacientes con FQ. La mayor parte de ellos encuentran que los pacientes con baja producción de MBL tienen una esperanza de vida menor debido al deterioro más rápido de la función pulmonar (17). Sin embargo, algunos estudios de asociación que incluyen el gen *MBL2*, no encuentran relación entre sus polimorfismos funcionales y la colonización por *Pseudomonas* o la edad en que esta aparece. Un trabajo reciente realizado sobre 1.019 pacientes con FQ, demuestra que la deficiencia de MBL se asocia de forma significativa con el inicio precoz de infección pulmonar. Este efecto se incrementa en los pacientes con genotipos relacionados con altos niveles de factor de crecimiento transformante  $\beta$ 1 (*TGF $\beta$ 1*) circulantes (18).

En resumen, los genotipos ligados a baja producción de MBL se asocian con un deterioro más rápido de la función pulmonar que sería la causa de la mayor mortalidad.

### Factor necrótico tumoral $\alpha$ , TNF $\alpha$

El TNF $\alpha$  es una citoquina proinflamatoria codificada por el gen *TNFA*. Algunos de sus polimorfismos se han relacionado con numerosas enfermedades inflamatorias crónicas del aparato respiratorio, como el asma o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Estos polimorfismos están relacionados con el nivel de producción de TNF $\alpha$ . Los niveles elevados de TNF $\alpha$  en el esputo se han asociado con un mayor deterioro de la función pulmonar en los pacientes con FQ, por lo que los polimorfismos en el TNF $\alpha$  parecen excelentes candidatos como modificadores de la enfermedad pulmonar en la FQ. De todos los polimorfismos, sin duda el estudiado con mayor reiteración es c.- 308G→A, en el que el alelo A ha demostrado en diferentes estudios estar relacionado con mayor expresión del gen en respuesta a estímulos.

Los numerosos estudios de asociación publicados descartan casi unánimemente cualquier asociación entre las variantes del gen *TNFA* con la alteración de la función pulmonar, con la supervivencia o con la colonización por *Pseudomonas* u otros microorganismos.

### Glutación S-transferasa M1 y glutación S-transferasa P1

Ambos son factores antioxidantes de la numerosa familia de las glutación S-transferasas que posee más de 20 miembros y son codificados por los genes *GSTM1* y *GSTP1*, respectivamente. Existe una mutación nula de *GSTM1* que impide la expresión del gen y, por tanto, la síntesis de proteína. Esta mutación se ha asociado a menor función pulmonar en edades pediátricas. Polimorfismos en *GSTP1*, por otro lado, se han relacionado con la susceptibilidad a padecer asma. Los estudios de asociación publicados hasta hoy no han encontrado asociación consistente entre el alelo nulo de *GSTM1* o los polimorfismos en *GSTP1* y la función pulmonar, colonización por *Pseudomonas* o estado nutricional.

### Factor de crecimiento transformante $\beta$ 1

Es una citoquina codificada por el gen *TGF $\beta$ 1* que participa en el crecimiento y la diferenciación celular con acción pro y antiinflamatoria, y estimula la producción de matriz extracelular. Numerosos estudios lo han relacionado con el desarrollo de fibrosis en procesos inflamatorios crónicos, sobre todo en los pulmones, los riñones y el hígado.

Diferentes estudios han demostrado que polimorfismos de *TGF $\beta$ 1* con capacidad para regular la producción del factor pueden modificar el desarrollo o la gravedad de enfermedades pulmonares como el asma, la fibrosis pulmonar idiopática o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. En lo que se refiere a la enfermedad pulmonar en pacientes con FQ, entre los polimorfismos estudiados, el alelo T del polimorfismo del promotor -509C→T se asocia con mejor función pulmonar. Por otro lado, los estudios del polimorfismo p.L10P (c.869C→T) han ofrecido resultados contradictorios. Mientras los trabajos mejor diseñados y con mayor potencia estadística encuentran que el alelo p.10P (c.869T) se asocia a mejor función (19, 20), otros estudios encontraron que los homocigotos para este alelo presentaban mayor deterioro de la función pulmonar.

Por el contrario, no se ha encontrado relación entre el gen *TGF $\beta$ 1* y la colonización o la edad de aparición de *Pseudomonas* ni de *Burkholderia cepacia*.

Los datos disponibles de los estudios realizados, la calidad de estos, su coincidencia con los estudios de evolución del asma en relación con el *TGF $\beta$ 1* y su adecuación con una hipótesis funcional, hacen que este gen sea uno de los más creíbles de los identificados hasta hoy, en su papel de modificador del fenotipo de la FQ. Los genotipos -509CC y p.10LL correlacionan con un incremento de la expresión del gen, de la secreción y de los niveles de TGF $\beta$ 1 circulantes, y son los mismos que han sido relacionados con la fibrosis pulmonar y la mala evolución del asma. Por otra parte, la posible implicación de *TGF $\beta$ 1* encuentra una buena explicación patogénica, dados sus conocidos efectos profibróticos.

El deterioro de la función pulmonar relacionado con el genotipo TGF $\beta$ 1 es mayor si los pacientes son bajos productores de MBL (18). Hasta donde conocemos, este trabajo demuestra por primera vez la interacción gen-gen en la patogénesis de la enfermedad pulmonar en pacientes con FQ.

## ESTUDIOS DE ASOCIACIÓN Y LIGAMIENTO GENÓMICOS

Como se ha mencionado anteriormente, los estudios con genes candidatos tienen el inconveniente de que, por el hecho de ser seleccionados por los investigadores, no pueden detectar la implicación de genes de función desconocida o la existencia de nuevas rutas patogénicas implicadas en la enfermedad. Para ello se necesitan los estudios de asociación y ligamiento del genoma completo.

En un estudio reciente, *Gu et al.* (21) identificaron 6 loci asociados con la función pulmonar procedentes del *Genetic Modifier Study*, una muestra que ya había sido utilizada para un estudio anterior de genes candidatos (19). Uno de estos loci contiene un gen de enorme interés, el gen regulador 1 del desarrollo relacionado con el interferón (*IFRD1*); se trata de un gen modulador de la función de los neutrófilos en respuesta a infecciones bacterianas. La asociación de polimorfismos de *IFRD1* a la función pulmonar en la FQ pudo replicarse en otra muestra compuesta por gemelos y hermanos con FQ. El papel de la respuesta a infecciones mediada por neutrófilos como factor modificador de la enfermedad pulmonar en la FQ es más verosímil aún tras la observación de que las variantes de IL8 también parecen modificar este fenotipo (22). La IL8 es un regulador de la quimiotaxis del neutrófilo y sus niveles están aumentados en secreciones de las vías aéreas en pacientes con FQ.

Muy recientemente, un estudio combinado de asociación en tres grupos de pacientes y de ligamiento en uno de estos grupos formado por hermanos y gemelos afectados (23), el estudio de *Wright et al.*, identifica dos regiones genómicas relacionadas con la gravedad de la enfermedad pulmonar en pacientes con FQ. La región 11p13, que contiene, entre otros, los genes *EHF* y *APIP*, que se expresan en tráquea y pulmón y son un factor de transcripción epitelial y un inhibidor de apoptosis respectivamente. La segunda región identificada es la 20q13.2. La región de 16 kb identificada no contiene secuencias expresadas; sin embargo, podría regular alguno de los genes situados a continuación que participan en la regulación del balance energético, parámetro que ha sido relacionado repetidamente con la función pulmonar y con las exacerbaciones en individuos con FQ (24).

## OTROS MODIFICADORES

La variabilidad fenotípica en los pacientes con FQ no se restringe a la enfermedad respiratoria, aún siendo este el aspecto más importante por su valor pronóstico y relevancia clínica.

### Íleo meconial

El primer hallazgo relevante para identificar los genes que pudieran estar relacionados con este rasgo fenotípico, fue el descubrimiento en ratones con íleo meconial de un locus ligado a la obstrucción en el cromosoma 7. La región homóloga en el hombre se encuentra en el cromosoma 19. El primer estudio publicado encontró asociación entre este locus y la obstrucción intestinal. Sin embargo, estudios posteriores fueron incapaces de reproducir estos hallazgos.

Los estudios más recientes, realizados de nuevo en parejas de hermanos afectados, en este caso de FQ e íleo meconial, encontraron asociación a la región de CFTR como era de esperar, pero, además, señaló un nuevo locus en 8p23.1 (25). Esta asociación sí ha sido encontrada en otro estudio posterior, señalando una estrecha asociación con polimorfismos del gen metionina sulfóxido reductasa (*MSRA*). Se ha propuesto que determinadas variaciones de este gen podrían alterar la digestión del contenido intestinal, contribuyendo a la formación de meconio viscoso.

## Diabetes

La diabetes en individuos con FQ comparte su origen genético con la diabetes tipo 2. Varios estudios independientes coinciden en señalar al gen del factor de transcripción 7L2 (*TCF7L2*) como factor de predisposición de ambos tipos de diabetes (26,27). El estudio demostró también que el uso de corticoesteroides por vía sistémica es un factor medioambiental modificador de este fenotipo.

## CONCLUSIONES

Aunque los avances en el diagnóstico precoz, la profilaxis infecciosa y la terapia de la FQ han mejorado sensiblemente la esperanza de vida en estos pacientes, queda sin duda mucho camino por recorrer para poder ofrecer a los afectos una calidad y una esperanza de vida similar a la de la población general. Algunos de los avances futuros vendrán del conocimiento de los modificadores ambientales y genéticos que señalarán dianas terapéuticas nuevas y nuevos tratamientos más eficientes. El futuro inmediato debe aportar más datos acerca de genes modificadores y de cómo se puede actuar sobre sus mecanismos de actuación.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, Cox TK, Chakravarti A, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science*. 1989;245(4922):1073-80.
2. Cystic Fibrosis mutation data base. <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr>. Acceso 11 Junio 2011.
3. Moss RB. New approaches to cystic fibrosis. *Hosp Pract (Minneapolis)*. 2001;36(1):25-7, 31-2, 35-7.
4. Ooi CY, Dorfman R, Cipolli M, Gonska T, Castellani C, Keenan K, et al. Type of CFTR mutation determines risk of pancreatitis in patients with cystic fibrosis. *Gastroenterology*. 2011;140(1):153-61.
5. Steiner B, Rosendahl J, Witt H, Teich N, Keim V, Schulz H, et al. Common CFTR haplotypes and susceptibility to chronic pancreatitis and congenital bilateral absence of the vas deferens. *Hum Mutat*. 2011 Apr 21. doi: 10.1002/humu.21511.
6. Mishra A, Greaves R, Massie J. The relevance of sweat testing for the diagnosis of cystic fibrosis in the genomic era. *Clin Biochem Rev*. 2005;26(4):135-53.
7. Bareil C, Thèze C, Bérout C, Hamroun D, Guittard C, René C, et al. UMD-CFTR: a database dedicated to CF and CFTR-related disorders. *Hum Mutat*. 2010;31(9):1011-9.
8. Geborek A, Hjelte L. Association between genotype and pulmonary phenotype in cystic fibrosis patients with severe mutations. *J Cyst Fibros*. 2011;10(3):187-92.
9. Cleveland RH, Zurakowski D, Slattery D, Colin AA. Cystic fibrosis genotype and assessing rates of decline in pulmonary status. *Radiology*. 2009;253(3):813-21.
10. Green DM, McDougal KE, Blackman SM, Sosnay PR, Henderson LB, Naughton KM, et al. Mutations that permit residual CFTR function delay acquisition of multiple respiratory pathogens in CF patients. *Respir Res*. 2010;11:140.
11. Marshak T, Rivlin Y, Bentur L, Ronen O, Uri N. Prevalence of rhinosinusitis among atypical cystic fibrosis patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2011;268(4):519-24.
12. Gorter RR, Karimi A, Sleeboom C, Kneepkens CM, Heij HA. Clinical and genetic characteristics of meconium ileus in newborns with and without cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;50(5):569-72.
13. McKone EF, Goss CH, Aitken ML. CFTR genotype as a predictor of prognosis in cystic fibrosis. *Chest*. 2006;130(5):1441-7.
14. <http://www.cftr2.org>
15. Vanscoy LL, Blackman SM, Collaco JM, Bowers A, Lai T, Naughton K, et al. Heritability of lung disease severity in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(10):1036-43.
16. Collaco JM, Cutting GR. Update on gene modifiers in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2008;14(6):559-66.
17. Buranawuti K, Boyle MP, Cheng S, Steiner LL, McDougal K, Fallin MD, et al. Variants in mannose-binding lectin and tumour necrosis factor alpha affect survival in cystic fibrosis. *J Med Genet*. 2007;44(3):209-14.
18. Dorfman R, Sandford A, Taylor C, Huang B, Frangolias D, Wang Y, et al. Complex two-gene modulation of lung disease severity in children with cystic fibrosis. *J Clin Invest*. 2008;118(3):1040-9.
19. Drumm ML, Konstan MW, Schluchter MD, Handler A, Pace R, Zou F, et al. Gene Modifier Study Group. Genetic modifiers of lung disease in cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 2005;353(14):1443-53.
20. Bremer LA, Blackman SM, Vanscoy LL, McDougal KE, Bowers A, Naughton KM, et al. Interaction between a novel TGFB1 haplotype and CFTR genotype is associated with improved lung function in cystic fibrosis. *Hum Mol Genet*. 2008;17(14):2228-37.
21. Gu Y, Harley IT, Henderson LB, Aronow BJ, Vietor I, Huber LA, et al. Identification of IFRD1 as a modifier gene for cystic fibrosis lung disease. *Nature*. 2009;458(7241):1039-42.
22. Hillian AD, Londono D, Dunn JM, Goddard KA, Pace RG, Knowles MR, et al. Modulation of cystic fibrosis lung disease by variants in interleukin-8. *Genes Immun*. 2008;9(6):501-8.
23. Wright FA, Strug LJ, Doshi VK, Commander CW, Blackman SM, Sun L, et al. Genome-wide association and linkage identify modifier loci of lung disease severity in cystic fibrosis at 11p13 and 20q13.2. *Nat Genet*. 2011;43(6):539-46.
24. Dörflöcher L, Røksund O, Helgheim V, Rosendahl K, Fluge G. Resting energy expenditure and lung disease in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2002;1(3):131-6.
25. Blackman SM, Deering-Brose R, McWilliams R, Naughton K, Coleman B, Lai T, et al. Relative contribution of genetic and non-genetic modifiers to intestinal obstruction in cystic fibrosis. *Gastroenterology*. 2006;131(4):1030-9.
26. Blackman SM, Hsu S, Ritter SE, Naughton KM, Wright FA, Drumm ML, et al. A susceptibility gene for type 2 diabetes confers substantial risk for diabetes complicating cystic fibrosis. *Diabetologia*. 2009;52(9):1858-65.
27. Grant SF, Thorleifsson G, Reynisdottir I, Benediktsson R, Manolescu A, Sainz J, et al. Variant of transcription factor 7-like 2 (*TCF7L2*) gene confers risk of type 2 diabetes. *Nat Genet*. 2006;38(3):320-3.



SECCIÓN III

# Fisiopatología respiratoria

## Capítulo 5

---

# ACLARAMIENTO MUCOCILIAR DEFECTUOSO

---

### Scott H. Donaldson

Cystic Fibrosis Research and Treatment Center, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, NC, USA

## INTRODUCCIÓN

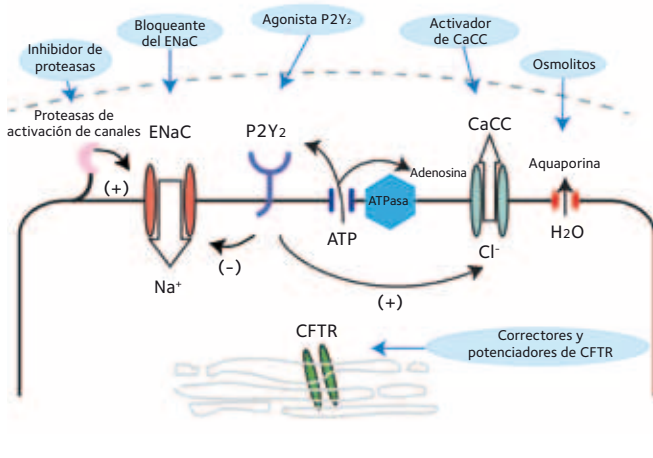
La idea de que la retención anormal de moco en el pulmón en la Fibrosis Quística (FQ) constituye un primer paso en la patogenia de la enfermedad ha contribuido a la comprensión de la misma durante más de 60 años. En una amplia serie de casos de lactantes con FQ que fallecieron de forma precoz, publicada en 1949, se nos proporcionó una rara visión de la patogenia de la enfermedad pulmonar precoz (1). En los lactantes que fallecieron en un período de tiempo muy próximo al nacimiento debido a complicaciones del íleo meconial se observó que los pulmones eran esencialmente normales, lo que apoyaba la idea de que la totalidad de la enfermedad pulmonar en la FQ se adquiere en el período postnatal. Sin embargo, en los lactantes que sobrevivían más allá del período perinatal, pero fallecían por su enfermedad en el primer año de vida, los hallazgos pulmonares eran casi universales. El espectro de hallazgos en dichos lactantes sugería que la primera lesión demostrable eran tapones mucosos en las vías aéreas, seguida por el desarrollo de infección e inflamación. Por lo tanto, es al menos tranquilizador que nuestra hipótesis de trabajo de que el aclaramiento mucociliar defectuoso es un paso inicial en la evolución de la enfermedad pulmonar y es consistente con esas observaciones.

Aunque la clonación de CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, proteína reguladora de conductancia transmembrana de la fibrosis quística) (2) fue un acontecimiento fundamental en el camino hacia la comprensión de la patogenia de la enfermedad pulmonar en la FQ, el trayecto hasta nuestra comprensión actual no ha sido totalmente lineal. Los intentos de relacionar la pérdida de la función de CFTR con la predilección para el desarrollo de infecciones crónicas por *Pseudomonas* y otros patógenos típicos, han dado lugar a diversas hipótesis alternativas. La hipótesis que ha perdurado en mayor medida al escrutinio científico y es más consistente con los datos que disponemos, relaciona la ausencia de la función de CFTR con una alteración del transporte iónico, deshidratación del líquido de la superficie de la vía aérea (LSVA) y alteración del aclaramiento mucociliar (AMC). Se explorará el papel de CFTR en el mantenimiento del aclaramiento normal de la mucosidad y la naturaleza del defecto propuesto del AMC.

## EL SISTEMA DE ACLARAMIENTO MUCOCILIAR NORMAL

Normalmente, inhalamos y aspiramos partículas que incluyen microorganismos infecciosos y, por lo tanto, necesitamos mecanismos de defensa sólidos que eviten la aparición de una enfermedad. Se ha propuesto al AMC como la principal defensa innata del pulmón (3), aunque asistida por otras defensas innatas, como sustancias antimicrobianas (p. ej. lisozima, lactoferrina, defensinas, IgA secretora). La existencia de un sistema de defensa innato heterogéneo es fundamental, ya que el aclaramiento rápido de los patógenos inhalados evita la necesidad de poner en marcha una respuesta inmunitaria específica y, por lo tanto, previene el desarrollo de una respuesta inflamatoria celular potencialmente dañina. Para que el sistema de AMC sea completamente efectivo, se requieren cilios con funcionalidad intacta y una capa de LSVA bien constituida. El aclaramiento mediado por la tos también ayuda a las defensas del pulmón cuando se provoca una respuesta patológica de las vías aéreas o se produce una aspiración anormalmente grande o un evento nocivo por inhalación. Los cilios rara vez se afectan por defectos hereditarios (es decir, discinesia ciliar primaria), pero sí son susceptibles a lesiones adquiridas que destruyen su estructura y/o alteran su función (p. ej. infecciones virales, humo de tabaco, lesiones inflamatorias). El LSVA, compuesto de una capa superficial de moco y una capa periciliar (CPC) subyacente, es altamente dependiente de la adecuada hidratación de dichas capas para producir un AMC normal. Al igual que los cilios, el LSVA también puede verse afectado por trastornos hereditarios (es decir, FQ) así como adquiridos (p.ej. humo de tabaco) (4,5).

**FIGURA 1**



**Regulación local del transporte iónico y del AMC en el epitelio de la vía aérea en la FQ.** Se describen oportunidades de intervenciones terapéuticas en diferentes canales iónicos y reguladores.

El transporte iónico epitelial genera pequeños gradientes osmóticos que impulsan el flujo de agua transepitelial y, por lo tanto, controlan el estado de hidratación del compartimento del LSVA. En condiciones basales, CFTR es la vía principal de secreción de cloro, mientras que el canal epitelial de sodio (ENaC), localizado apicalmente, representa el paso limitante para la reabsorción de sodio. Existe también una vía alternativa de secreción de cloro en forma de canales de cloro activados por calcio (CaCC). En conjunto, estos canales iónicos proporcionan las vías principales para el transporte de agua y sales y su actividad determina en gran medida el estado de hidratación del LSVA. Las actividades de estos canales, a su vez, están reguladas por los propios constituyentes del LSVA (Fig. 1) (6). Por ejemplo, los nucleótidos (como el ATP) liberados por el epitelio de las vías aéreas, en respuesta a tensiones de cizalladura (*shear stresses*) y a diferentes estímulos físicos, se unen a receptores de nucleótido P2Y<sub>2</sub> y activan la secreción de cloro a través de CaCC (7). Las ecto-nucleotidasas metabolizan a adenosina el ATP liberado, que a su vez se une a receptores de nucleósido A<sub>2B</sub>, incrementa el AMPc intracelular, y aumenta la secreción de cloro a través de CFTR. En presencia de CFTR, el ENaC también presenta una regulación a la baja por la activación de P2Y<sub>2</sub> y A<sub>2B</sub>, favoreciendo de este modo aún más el aumento del volumen del LSVA. Las proteasas séricas extracelulares, por otro lado, están involucradas en la activación fisiológica de nuevos canales ENaC conforme llegan a la membrana apical (8) y, por lo tanto, promueven la absorción de líquido de la capa del LSVA. Así, el equilibrio entre las actividades proteasa (p. ej. prostasin, TMPRSS4, matriptasa) y antiproteasa (p.ej. bikunina) es otro componente del sistema que regula el volumen del LSVA (9-11). Como resultado, la actividad de CFTR y del ENaC responden al propio volumen del LSVA, presumiblemente a través de cambios en la concentración de estos y otros constituyentes del LSVA (6,12,13). Cuando tienen un funcionamiento correcto, estos sistemas reguladores garantizan que la CPC esté adecuadamente hidratada, de forma que los cilios se puedan mover libremente, y que la capa de mucosidad esté también hidratada y, por lo tanto, sea transportable.

## EL SISTEMA DE ACLARAMIENTO MUCOCILIAR EN MODELOS DE FQ

### ESTUDIOS *IN VITRO*

Las investigaciones iniciales sobre el único fenotipo FQ con obstrucción grave de las vías aéreas por moco no mostraron ninguna anomalía significativa de las proteínas de la mucina o de los cilios. Sin embargo, la ausencia de secreción de cloro mediada por AMPc y el incremento marcado del transporte de sodio sensible a amilorida fueron descritos antes de la clonación de *CFTR* o de la localización del ENaC (14-17). Tras la clonación de *CFTR*, pronto se hizo aparente que el transportador ABC era el responsable directo de la secreción de cloro mediada por AMPc (18), aunque ha sido más difícil conseguir una explicación de la absorción acelerada de sodio (19). Si bien se han formulado diversas hipótesis aceptables, recientemente se ha propuesto que CFTR bloquea la activación proteolítica de nuevos canales de ENaC, reduciendo de este modo la actividad ENaC (20). Sea cual sea el mecanismo subyacente, las alteraciones en el transporte iónico mediado por CFTR y ENaC siguen estando en el centro del conocimiento de esta enfermedad.

Una predicción subsecuente a los hallazgos de la reducción de la secreción de cloro y el aumento de la absorción de sodio es que el compartimento del LSVA estaría menos hidratado en la FQ. De hecho, existe una sólida evidencia de que este es, en realidad, el caso. Utilizando microscopía confocal y dextrano marcado con fluoróforos para medir la altura de la CPC en cultivos de células epiteliales bien diferenciadas, se ha demostrado que mientras que el epitelio normal mantiene una CPC de 7  $\mu\text{m}$  de espesor, aproximadamente la altura de un cilio erecto, el epitelio de la FQ continúa eliminando líquido de la CPC hasta que los cilios se colapsan sobre la superficie de la célula, dejando una CPC de menor espesor ( $\sim 3 \mu\text{m}$ ) (21). Los estudios electrofisiológicos han mostrado que el epitelio normal es capaz de regular al alza y a la baja de una forma coordinada las actividades del ENaC y de CFTR en respuesta al volumen de fluido en la superficie epitelial. Por el contrario, en la FQ, la actividad de CFTR está ausente y la función del ENaC persiste a pesar de la depleción de la CPC (22). La reducción de la altura de la CPC, a su vez, neutraliza el transporte espontáneo de moco en cultivos de FQ, lo que proporciona una sólida evidencia experimental de la relación entre la deshidratación del LSVA y el AMC defectuoso (21).

### ESTUDIOS ANIMALES INICIALES QUE DEMUESTRAN ESTE CONCEPTO

Una prueba importante de la hipótesis del AMC defectuoso es que la pérdida de la actividad de CFTR y/o el aumento de la actividad del ENaC debería reproducir el defecto del AMC y producir un fenotipo similar en el pulmón. Los intentos iniciales de estudiar los efectos de la disfunción de CFTR utilizaron un abordaje en ratones knockout (KO) para CFTR. Curiosamente, estos ratones KO para CFTR (CFTR  $-/-$ ) desarrollaban una enfermedad gastrointestinal grave similar a la FQ y presentaban las alteraciones del transporte iónico esperadas en la mucosa nasal (23), aunque era poco evidente la enfermedad pulmonar (24). Esta observación se atribuyó al hecho de que estos ratones presentaban gran actividad de CaCC en el epitelio de sus vías aéreas, lo que podría compensar la pérdida de la actividad de CFTR (25). Curiosamente, el cruce endogámico de estos ratones nulos con cepas C57BL/6J para crear ratones congénicos CFTR  $-/-$  produjo animales que desarrollaban espontáneamente obstrucción mucosa de las vías aéreas pequeñas, fibrosis intersticial e inflamación (26). Debe tenerse en cuenta que la actividad de los CaCC en estos ratones congénicos CFTR  $-/-$  estaba reducida en comparación con los ratones CFTR  $-/-$  de "tipo silvestre", lo que apoyaría aún más la idea de que la actividad de los CaCC es capaz de proteger frente a la pérdida de función de CFTR en el modelo nulo de CFTR original.

Un segundo intento de conseguir un modelo de las alteraciones en el transporte iónico semejantes a las de la FQ en ratones se centró en la hiperabsorción de sodio, en lugar de hacerlo en el defecto de la secreción de cloro. En estos ratones transgénicos se consiguió una sobreexpresión específica de subunidades del ENaC en las vías aéreas utilizando el promotor CCSP. De hecho, la sobreexpresión de la subunidad  $\beta\text{ENaC}$ , pero no de la  $\alpha\text{ENaC}$  o  $\gamma\text{ENaC}$ , producía un fenotipo pulmonar espectacularmente parecido a la FQ, con obstrucción mucosa importante de

grandes y pequeñas vías aéreas generando una marcada reducción de la supervivencia de estos ratones (27). También, como estaba previsto, el aumento observado en la actividad del ENaC llevó a una reducción en la altura de la CPC, deshidratación de las secreciones de las vías aéreas, adhesión de mucosidad a las superficies celulares, y un enlentecimiento del aclaramiento de las secreciones. Las vías aéreas de estos ratones también estaban inflamadas con aumento de neutrófilos, a pesar de la pequeña evidencia de infección espontánea persistente. Las pruebas realizadas con *Haemophilus influenzae* o *Pseudomonas aeruginosa*, no obstante, mostraban un significativo enlentecimiento del aclaramiento bacteriano. Curiosamente, la inhibición farmacológica de la aceleración del transporte de sodio en estos ratones prevenía en gran medida la aparición de un fenotipo pulmonar similar a la FQ (28). Un apoyo adicional a la hipótesis de que el aumento de actividad del ENaC conduce a un fenotipo pulmonar de FQ vino recientemente a partir de la generación de ratones KO Nedd4L. Nedd4L está involucrado en la recuperación del ENaC de la membrana celular apical y se ha demostrado que es importante en la regulación de la actividad del ENaC *in vitro*. La interrupción del gen Nedd4L causó de nuevo un incremento del transporte de sodio, obstrucción mucosa de las vías aéreas, hiperplasia de células caliciformes, inflamación pulmonar neutrofílica y muerte precoz, muy similar a la de los ratones que sobreexpresan  $\beta$ ENaC (29).

Aunque el modelo de sobreexpresión del ENaC fue un tremendo paso adelante en términos de nuestra comprensión de la enfermedad pulmonar en la FQ, no disminuyó la necesidad de crear un modelo KO para CFTR en un animal que reflejara mejor la anatomía y fisiología aérea humana. Con gran esfuerzo, se creó un cerdo KO para CFTR con un patrón mejor que los previamente investigados (30). Al igual que los humanos con FQ, los animales recién nacidos presentaban durante la prueba de la diferencia de potencial nasal un patrón electrofisiológico típico de FQ (es decir, ausencia de secreción de cloro mediada por AMPc y aumento de la absorción de sodio sensible a amilorida) y no presentaban evidencia de enfermedad estructural o lesión pulmonar (30,31). Sin embargo, incluso en este momento tan temprano de la vida, existía evidencia de un defecto en el aclaramiento de bacterias (31). En los primeros meses de vida, se producía espontáneamente obstrucción mucosa, inflamación neutrofílica y remodelado de las vías aéreas, cambios todos ellos que recuerdan a los cambios humanos en la FQ (31). Es interesante recordar que este modelo animal ha renovado el debate sobre la relación entre la hiperactividad del ENaC y la enfermedad pulmonar en la FQ. Aunque amilorida indujo una amplia caída en el potencial de membrana transepitelial en las vías aéreas superiores, estos investigadores no pudieron demostrar directamente un aumento del transporte de sodio, ni disminución de la CPC en tráquea extirpada con rapidez y preservada inmediatamente tras el nacimiento. Además, todo ello proporcionó evidencia adicional de que el aumento observado del potencial de membrana sensible a amilorida en los animales KO para CFTR era debido a la pérdida de la secreción de cloro mediada por CFTR y no a un incremento del transporte de sodio (32). Para poder avanzar en nuestra comprensión de la patogenia de la FQ es importante resolver las discrepancias aparentes entre los hallazgos comunicados a partir de los cerdos KO para CFTR y de otros modelos de la enfermedad. Además, determinar si este modelo porcino de FQ manifiesta un AMC alterado como fenotipo precoz, lo que podría explicar la retención de moco observada y la reducción del aclaramiento de bacterias, es otro objetivo que merece la pena investigar.

## REFINANDO EL MODELO DE PATOGENIA DE LA FQ

Aunque las observaciones experimentales *in vitro* proporcionaron conocimientos importantes sobre la patogenia de la FQ, rápidamente fue evidente que estos sistemas no resumían por completo *in vivo* la complejidad de los fenotipos de FQ manifestados en humanos. En particular, si estuviera presente *in vivo*, la profunda depleción de volumen del LSVA y la interrupción del transporte de moco que se observa en los cultivos epiteliales de FQ llevaría probablemente a un colapso completo y homogéneo del aclaramiento de moco poco después del nacimiento, lo que a su vez se esperaría que produjese síntomas importantes y muerte prematura. No obstante, sabemos que aunque los lactantes con FQ desarrollarán enfermedad pulmonar precozmente en su vida, su comienzo es bastante heterogéneo y frecuentemente permanecen asintomáticos en los primeros años de vida. Esta observación sugiere que en los humanos existen sistemas “de apoyo” que pueden compensar la pérdida de la función de CFTR, al menos parcialmente, retrasando de este modo la aparición de la enfermedad clínica hasta mucho más tarde en la vida.

Una vez más, el candidato obvio para cumplir esta función son los canales de cloro diferentes a CFTR. Como se conoce que el ATP es liberado en el compartimento del LSVA en respuesta a fuerzas físicas, tales como cizalladura, y que esto conduce a la activación de los CaCC a través del receptor P2Y<sub>2</sub>, se ha intentado obtener un mejor modelo de las condiciones *in vivo*. Para conseguir esto, se realizaron cultivos de células epiteliales bajo condiciones dinámicas, obtenidas mediante rotaciones cíclicas de los cultivos, que aplicaban tensiones de cizalladura apicales que se aproximaban a las experimentadas *in vivo* con flujos respiratorios normales. Esta suave estimulación mecánica aumentó la liberación de ATP en el compartimento del LSVA, lo que a su vez condujo a la activación de los receptores P2Y<sub>2</sub>, secreción de cloro mediada por CaCC y un aumento en el volumen del LSVA. Al compararse con cultivos normales, la respuesta del volumen del LSVA en el epitelio en la FQ era menor debido a la ausencia de activación de CFTR por receptores adenosina A<sub>2B</sub>, lo que normalmente se produce después de que el ATP ha sido metabolizado a adenosina, pero todavía permanece funcionando para mantener el transporte de moco (22). Por lo tanto, la situación de la FQ estaría mejor caracterizada por la dependencia de secreción de cloro mediado por ATP a través de CaCC y la resultante vulnerabilidad a la deshidratación del LSVA (Fig. 1). Una posible circunstancia en la que esto se podría producir es durante infecciones virales agudas. Durante las infecciones experimentales con el virus respiratorio sincitial (VRS) se producía un aumento de la actividad ATPasa, se reducían los niveles de ATP en el LSVA y se producía una depleción del volumen del LSVA a pesar del uso de condiciones dinámicas de cultivo en las que existía un estímulo para una liberación continua de ATP (22). Fenómenos similares podrían producirse *in vivo*, a través de los cuales una infección vírica u otros desencadenantes alterarían el frágil mecanismo compensatorio que preserva el volumen del LSVA y el aclaramiento de moco en la FQ. Por lo tanto, en vez del colapso precoz homogéneo del aclaramiento de moco previsto por modelos "estáticos" menos refinados de la función epitelial, este modelo más refinado predeciría la adquisición episódica y heterogénea de unidades pulmonares con mal funcionamiento que conduciría a una patología progresiva durante largos intervalos de tiempo, como se puede observar clínicamente.

## OBSERVACIONES EN HUMANOS

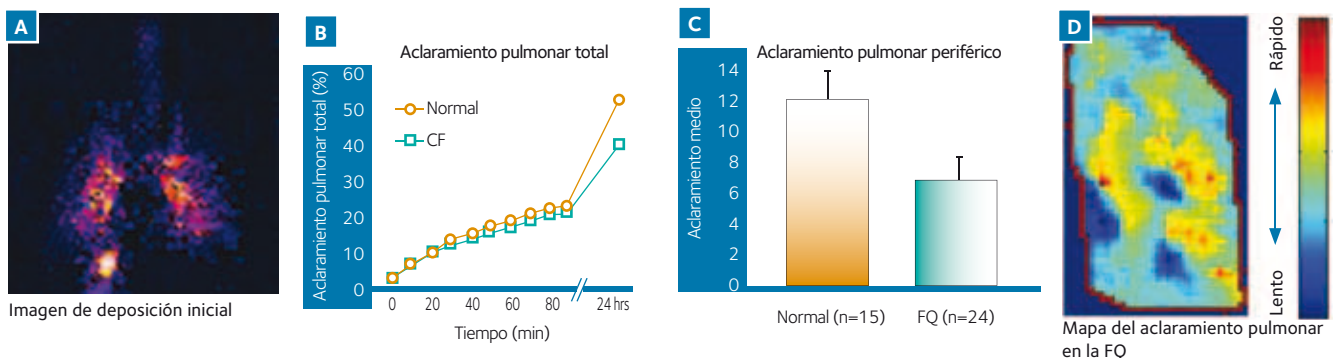
Los estudios en humanos son fundamentales para la validación y mejora de las hipótesis generadas en los experimentos *in vitro* y con animales. La demostración de las alteraciones características del transporte iónico en el epitelio respiratorio utilizando la técnica de la diferencia de potencial nasal (DPN) fue un paso inicial esencial que llevó al estado actual de nuestra comprensión de la patogenia de la FQ (14). Sin embargo, para poder relacionar el transporte iónico anormal con el AMC defectuoso, deberíamos aprovechar técnicas que permiten una evaluación directa del AMC y del aclaramiento por la tos (AT). El método de referencia actual para medir AMC/AT utiliza partículas radioactivas inhaladas y detectores gamma que producen una imagen visual de las partículas retenidas en puntos temporales secuenciales (33). Cabe destacar que la administración de partículas marcadas debería controlarse cuidadosamente para conseguir patrones de deposición reproducibles, ya que las vías aéreas de diferentes generaciones tienen tasas de aclaramiento intrínsecamente diferentes, con aclaramiento mucho más rápido de las vías aéreas de mayor tamaño y progresivamente más lento de las regiones pulmonares más distales. Solo recientemente se han intentado estandarizar estos procedimientos para facilitar comparaciones entre estudios y permitir la realización de ensayos multicéntricos.

Durante las últimas décadas, varios grupos han comunicado comparaciones de determinaciones de AMC en enfermos con FQ y sujetos sanos. Resulta interesante mencionar que las conclusiones alcanzadas por estos grupos no han sido coherentes. Quizás la comunicación más temprana proviene de *Sanchis et al.*, en 1973, en la que el AMC realmente parecía ser mucho más rápido en 13 niños con FQ que en 9 sujetos adultos sanos del grupo control (34). Esta diferencia fue atribuida, al menos en parte, a un patrón de deposición del isótopo más heterogéneo y central en los enfermos con FQ. Debido a la presencia de este patrón de deposición central se produciría una mayor fracción de aclaramiento de partículas marcadas de las grandes vías aéreas, con resultado de un aumento de la tasa de aclaramiento. Aunque este reporte era erróneo debido a la alteración del patrón de deposición, solamente subrayaba el hecho de que en la FQ se mantenía el AMC, al menos en las vías aéreas centrales. De forma similar, otras publicaciones también han sugerido que en la FQ las tasas "globales" de AMC no estaban reducidas (35-38).

Por el contrario, una amplia revisión retrospectiva de datos de AMC, obtenidos de sujetos sanos (sujetos,  $n=17$ ; exploraciones,  $n=22$ ) y con FQ (sujetos,  $n=59$ ; exploraciones,  $n=184$ ) realizada por *Robinson et al.*, llegó a la conclusión opuesta (39). En este estudio, independientemente de la gravedad subyacente de la enfermedad pulmonar de los pacientes, el AMC pulmonar total era de aproximadamente el 50% del grupo control normal. Curiosamente, incluso un pequeño grupo de pacientes con espirometría normal, incluyendo parámetros de función de las vías aéreas pequeñas, presentaron reducciones marcadas del AMC. Resulta sorprendente que el grupo combinado de enfermos con FQ con valores de volumen espiratorio forzado en el primer segundo ( $FEV_1$ ) normales ( $n=17$ ) presentó una mayor reducción numérica, aunque no estadísticamente significativa, en el AMC que el grupo con enfermedad pulmonar moderada a grave ( $n=42$ ), quizás debido a un patrón de deposición central mayor en el grupo con obstrucción grave. Una explicación de por qué se alcanzaron conclusiones tan diferentes en este y varios estudios previos probablemente se encuentra en las diferencias en cómo se realizó la determinación del AMC, y en la duda de si se utilizaron técnicas adecuadas de estandarización y evaluación del patrón inicial de deposición de partículas.

Recientemente, nuestro grupo ha realizado una comparación prospectiva de enfermos con FQ estable ( $n=24$ ) con población sana de control ( $n=15$ ) (Fig. 2) (40). La inhalación del radioaerosol fue cuidadosamente controlada y se realizó la medición y una corrección del patrón de deposición inicial por volumen pulmonar utilizando los resultados de una gammagrafía previa de equilibrio de gas Xenon<sup>133</sup> (Fig. 2A). En este estudio, se observó que en los enfermos con FQ el aclaramiento total pulmonar (durante 90 minutos) no estaba reducido (Fig. 2B). Sin embargo, al examinar parámetros de AMC que reflejan mejor el aclaramiento de las vías aéreas pequeñas, se observó una ralentización significativa del mismo. Por ello, el aclaramiento pulmonar periférico que excluye muchas de las vías aéreas grandes de aclaramiento rápido, es menos sensible a los cambios del patrón de deposición inicial, y era aproximadamente del 50% del normal en la FQ en nuestro estudio (Fig. 2C). Además, el aclaramiento total pulmonar de 24 horas, que es el criterio de valoración compuesto del aclaramiento de las vías aéreas grandes y pequeñas y que ofrece más información sobre el aclaramiento de las vías aéreas pequeñas que las medidas tomadas sobre períodos de tiempo más cortos (p. ej. 1 hora, donde domina el aclaramiento de las vías aéreas grandes), también estaba reducido de una forma significativa en la FQ (Fig. 2B). Por tanto, estos datos sugieren que existe un defecto específico en el compartimento de las vías aéreas distales, donde comienza y se agrava la enfermedad pulmonar en la FQ (41). Por el contrario, los valores normales del aclaramiento pulmonar total en períodos de tiempo corto (es decir, 60 minutos) sugieren de nuevo que las vías aéreas grandes presentan un aclaramiento normal en la FQ.

FIGURA 2



**Estudios sobre el AMC en sujetos sanos y con FQ.** A) Patrón de deposición inicial del radiomarcador aerosolizado. B) El aclaramiento pulmonar total en sujetos sanos y con FQ no muestra diferencias en intervalos cortos de tiempo (es decir, durante 90 minutos), pero es significativamente más lento en la FQ cuando se examina durante 24 horas. C) El aclaramiento en las regiones periféricas del pulmón está reducido en la FQ, lo que significa un defecto de AMC regional de las vías aéreas pequeñas. D) Análisis pixel a pixel del aclaramiento de partículas en pulmón de FQ, que muestra una marcada heterogeneidad del aclaramiento por todo el pulmón.

La inconsistencia de las comunicaciones publicadas sobre este tema quizás no es sorprendente, dada la ausencia de estandarización en la forma de realizar y analizar los estudios (33,42). Debido a que se están haciendo comparaciones entre sujetos con vías aéreas sanas y patológicas, también hay que tener en cuenta los métodos apropiados para caracterizar y a continuación corregir las diferencias en la deposición, así como la aparición de tos espontánea que

puede afectar a las tasas globales de aclaramiento. Si realmente el AMC es heterogéneo en el pulmón de la FQ, es ciertamente posible que las diferencias técnicas pudieran explicar las desigualdades entre los resultados comunicados. Recientemente, se están desarrollando técnicas de análisis que caracterizan mejor o son menos dependientes de los patrones de deposición. Estas incluyen el uso de tomografía computarizada por emisión de fotones individuales (SPECT) para crear imágenes en 3D del pulmón, que permiten mejorar la capacidad de determinar la deposición de partículas (43). De forma alternativa, ahora se dispone de tecnología que permite analizar el aclaramiento a partir de píxeles de imagen individuales. Esta capacidad permitirá evaluar directamente la heterogeneidad del aclaramiento pulmonar en sujetos sanos y enfermos, y detectar la pérdida de aclaramiento de zonas pulmonares, incluso cuando las evaluaciones globales del AMC sean normales. Además, esta técnica teóricamente desvincularía la evaluación del aclaramiento pulmonar del patrón de deposición inicial, permitiendo potencialmente realizar comparaciones más precisas día a día y entre sujetos. Los resultados preliminares de estos nuevos análisis sugieren realmente que el pulmón de la FQ puede describirse como que presenta defectos del AMC que se distribuyen de una forma desigual (Fig. 2D).

## IMPLICACIONES TERAPÉUTICAS Y DIRECCIONES FUTURAS

La acumulación de los estudios descritos *in vitro*, en animales y en humanos, ofrece una sólida argumentación a favor de que las alteraciones específicas del transporte iónico predisponen a los enfermos con FQ al desarrollo de depleción del volumen del LSVA que finalmente interfiere con el AMC. Es probable que “desencadenantes” particulares puedan provocar una aceleración de este proceso, lo que conduciría a exacerbaciones respiratorias. También es probable que la acumulación de regiones pulmonares con mal aclaramiento de la mucosidad impulse la obstrucción progresiva por moco de las vías aéreas y la pérdida de función pulmonar que se observa típicamente en esta enfermedad. El desarrollo de tratamientos que conservan o restauran la hidratación del LSVA mantiene la promesa de que se pueden reducir la progresión de la enfermedad pulmonar en la FQ y la aparición de exacerbaciones respiratorias. De hecho, los estudios con suero salino hipertónico, basados en propiedades hiperosmóticas que impulsan el transporte de agua hacia dentro del compartimento del LSVA, han mostrado que pueden producir mejoras sostenidas en el AMC y reducir de una forma significativa la frecuencia de exacerbaciones respiratorias (40,44). Se están llevando a cabo estudios para probar la capacidad de este agente para prevenir la progresión de la enfermedad en pacientes muy jóvenes (< 3 años de edad) con enfermedad muy leve. También se encuentra en desarrollo un amplio número de fármacos diferentes que pueden aumentar la hidratación del LSVA y mejorar el AMC, incluyendo otros agentes osmóticos (p. ej. inhalación del polvo seco de manitol (45)), bloqueadores del ENaC (46), activadores de canales de cloro alternativos (47,48) y moduladores de CFTR de administración sistémica (Fig. 1) (49). En el futuro será útil determinar el efecto agudo y mantenido de estos y otros nuevos tratamientos sobre el AMC, y comenzar a investigar la relación entre esta importante defensa pulmonar y cualquier mejoría clínica derivada. Esperamos que nuevos hallazgos en esta área ayuden a conocer más sobre la progresión de la enfermedad pulmonar en la FQ, a cómo identificar las nuevas terapias más prometedoras en la fase de desarrollo temprana y a cómo dirigir mejor las terapias inhalatorias a las regiones pulmonares más afectadas.

(Texto traducido del original)

## BIBLIOGRAFÍA

1. Zuelzer WW, Newton WA Jr. The pathogenesis of fibrocystic disease of the pancreas; a study of 36 cases with special reference to the pulmonary lesions. *Pediatrics*. 1949;4(1):53-69.
2. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science*. 1989;245(4922):1066-73.
3. Knowles MR, Boucher RC. Mucus clearance as a primary innate defense mechanism for mammalian airways. *J Clin Invest*. 2002;109(5):571-7.
4. Welsh MJ. Cigarette smoke inhibition of ion transport in canine tracheal epithelium. *J Clin Invest*. 1983;71(6):1614-23.
5. Cantin AM, Hanrahan JW, Bilodeau G, Ellis L, Dupuis A, Liao J, et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator function is suppressed in cigarette smokers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(10):1139-44.
6. Tarran R, Trout L, Donaldson SH, Boucher RC. Soluble mediators, not cilia, determine airway surface liquid volume in normal and cystic fibrosis superficial airway epithelia. *J Gen Physiol*. 2006;127(5):591-604.
7. Lazarowski ER, Tarran R, Grubb BR, van Heusden CA, Okada S, Boucher RC. Nucleotide release provides a mechanism for airway surface liquid homeostasis. *J Biol Chem*. 2004;279(35):36855-64.



8. Caldwell RA, Boucher RC, Stutts MJ. Serine protease activation of near-silent epithelial Na<sup>+</sup> channels. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2004;286(1):C190-4.
9. Vuagniaux G, Vallet V, Jaeger NF, Hummler E, Rossier BC. Synergistic activation of ENaC by three membrane-bound channel-activating serine proteases (mCAP1, mCAP2, and mCAP3) and serum and glucocorticoid-regulated kinase (Sgk1) in *Xenopus* Oocytes. *J Gen Physiol.* 2002;120(2):191-201.
10. Donaldson SH, Hirsh A, Li DC, Holloway G, Chao J, Boucher RC, et al. Regulation of the epithelial sodium channel by serine proteases in human airways. *J Biol Chem.* 2002;277(10):8338-45.
11. Bridges RJ, Newton BB, Pilewski JM, Devor DC, Poll CT, Hall RL. Na<sup>+</sup> transport in normal and CF human bronchial epithelial cells is inhibited by BAY 39-9437. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2001;281(1):L16-23.
12. Myerburg MM, Butterworth MB, McKenna EE, Peters KW, Frizzell RA, Kleyman TR, et al. Airway surface liquid volume regulates ENaC by altering the serine protease-protease inhibitor balance: a mechanism for sodium hyperabsorption in cystic fibrosis. *J Biol Chem.* 2006;281(38):27942-9.
13. Garcia-Caballero A, Rasmussen JE, Gaillard E, Watson MJ, Olsen JC, Donaldson SH, et al. SPLUNC1 regulates airway surface liquid volume by protecting ENaC from proteolytic cleavage. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(27):11412-7.
14. Knowles M, Gatzky J, Boucher R. Increased bioelectric potential difference across respiratory epithelia in cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 1981;305(25):1489-95.
15. Knowles MR, Stutts MJ, Spock A, Fischer N, Gatzky JT, Boucher RC. Abnormal ion permeation through cystic fibrosis respiratory epithelium. *Science.* 1983;221(4615):1067-70.
16. Boucher RC, Stutts MJ, Knowles MR, Cantley L, Gatzky JT. Na<sup>+</sup> transport in cystic fibrosis respiratory epithelia. Abnormal basal rate and response to adenylate cyclase activation. *J Clin Invest.* 1986;78(5):1245-52.
17. Cotton CU, Stutts MJ, Knowles MR, Gatzky JT, Boucher RC. Abnormal apical cell membrane in cystic fibrosis respiratory epithelium. An in vitro electrophysiologic analysis. *J Clin Invest.* 1987;79(1):80-5.
18. Anderson MP, Gregory RJ, Thompson S, Souza DW, Paul S, Mulligan RC, et al. Demonstration that CFTR is a chloride channel by alteration of its anion selectivity. *Science.* 1991;253:202-5.
19. Stutts MJ, Canessa CM, Olsen JC, Hamrick M, Cohn JA, Rossier BC, et al. CFTR as a cAMP-dependent regulator of sodium channels. *Science.* 1995;269(5225):847-50.
20. Gentzsch M, Dang H, Dang Y, Garcia-Caballero A, Suchindran H, Boucher RC. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator impedes proteolytic stimulation of the epithelial Na<sup>+</sup> channel. *J Biol Chem.* 2010;285(42):32227-32.
21. Matsui H, Grubb BR, Tarran R, Randell SH, Gatzky JT, Davis CW, et al. Evidence for periciliary liquid layer depletion, not abnormal ion composition, in the pathogenesis of cystic fibrosis airways disease. *Cell.* 1998;95(7):1005-15.
22. Tarran R, Button B, Picher M, Paradiso AM, Ribeiro CM, Lazarowski ER, et al. Normal and cystic fibrosis airway surface liquid homeostasis. The effects of phasic shear stress and viral infections. *J Biol Chem.* 2005;280(42):35751-9.
23. Grubb BR, Vick RN, Boucher RC. Hyperabsorption of Na<sup>+</sup> and raised Ca(2+)-mediated Cl<sup>-</sup> secretion in nasal epithelia of CF mice. *Am J Physiol.* 1994;266(5 Pt 1):C1478-83.
24. Snouwaert JN, Brigman KK, Latour AM, Malouf NN, Boucher RC, Smithies O, et al. An animal model for cystic fibrosis made by gene targeting. *Science.* 1992;257(5073):1083-8.
25. Clarke LL, Grubb BR, Yankaskas JR, Cotton CU, McKenzie A, Boucher RC. Relationship of a non-cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-mediated chloride conductance to organ-level disease in Cfr(-/-) mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994;91(2):479-83.
26. Kent G, Iles R, Bear CE, Huan LJ, Griesenbach U, McKerlie C, et al. Lung disease in mice with cystic fibrosis. *J Clin Invest.* 1997;100(12):3060-9.
27. Mall M, Grubb BR, Harkema JR, O'Neal WK, Boucher RC. Increased airway epithelial Na<sup>+</sup> absorption produces cystic fibrosis-like lung disease in mice. *Nat Med.* 2004 May;10(5):487-93.
28. Zhou Z, Treis D, Schubert SC, Harm M, Schatterry J, Hirtz S. Preventive but not late amiloride therapy reduces morbidity and mortality of lung disease in betaENaC-overexpressing mice. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(12):1245-56.
29. Kimura T, Kawabe H, Jiang C, Zhang W, Xiang YY, Lu C, et al. Deletion of the ubiquitin ligase Nedd4L in lung epithelia causes cystic fibrosis-like disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(8):3216-21.
30. Rogers CS, Stoltz DA, Meyerholz DK, Ostedgaard LS, Rokhlina T, Taft PJ, et al. Disruption of the CFTR gene produces a model of cystic fibrosis in newborn pigs. *Science.* 2008;321(5897):1837-41.
31. Stoltz DA, Meyerholz DK, Pezzulo AA, Ramachandran S, Rogan MP, Davis GJ, et al. Cystic fibrosis pigs develop lung disease and exhibit defective bacterial eradication at birth. *Sci Transl Med.* 2010;2(29):29ra31.
32. Chen JH, Stoltz DA, Karp PH, Ernst SE, Pezzulo AA, Moninger TO, et al. Loss of anion transport without increased sodium absorption characterizes newborn porcine cystic fibrosis airway epithelia. *Cell.* 2010;143(6):911-23.
33. Donaldson SH, Corcoran TE, Laube BL, Bennett WD. Mucociliary clearance as an outcome measure for cystic fibrosis clinical research. *Proc Am Thorac Soc.* 2007;4(4):399-405.
34. Sanchis J, Dolovich M, Rossman C, Wilson W, Newhouse M. Pulmonary mucociliary clearance in cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 1973;288(13):651-4.
35. Newhouse MT, Rossman CM, Dolovich J, Dolovich MB, Wilson WM. Impairment of mucociliary transport in cystic fibrosis. *Mod Probl Paediatr.* 1976;19:190-8.
36. Kollberg H, Mossberg B, Afzelius BA, Philipson K, Camner P. Cystic fibrosis compared with the immotile-cilia syndrome. A study of mucociliary clearance, ciliary ultrastructure, clinical picture and ventilatory function. *Scand J Respir Dis.* 1978;59(6):297-306.
37. Laube BL, Links JM, LaFrance ND, Wagner HN Jr, Rosenstein BJ. Homogeneity of bronchopulmonary distribution of 99mTc aerosol in normal subjects and in cystic fibrosis patients. *Chest.* 1989;95(4):822-30.
38. Bennett WD, Olivier KN, Zeman KL, Hohneker KW, Boucher RC, Knowles MR. Effect of uridine 5'-triphosphate plus amiloride on mucociliary clearance in adult cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153(6 Pt 1):1796-801.
39. Robinson M, Eberl S, Tomlinson C, Daviskas E, Regnis JA, Bailey DL, et al. Regional mucociliary clearance in patients with cystic fibrosis. *J Aerosol Med.* 2000;13(2):73-86.
40. Donaldson SH, Bennett WD, Zeman KL, Knowles MR, Tarran R, Boucher RC. Mucus clearance and lung function in cystic fibrosis with hypertonic saline. *N Engl J Med.* 2006;354(3):241-50.
41. Tiddens HA, Donaldson SH, Rosenfeld M, Paré PD. Cystic fibrosis lung disease starts in the small airways: can we treat it more effectively? *Pediatr Pulmonol.* 2010;45(2):107-17.
42. Robinson M, Bye PT. Mucociliary clearance in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2002;33(4):293-306.
43. Fleming JS, Conway JH. Three-Dimensional imaging of aerosol deposition. *J Aerosol Med.* 2001;14(2):147-53.
44. Elkins MR, Robinson M, Rose BR, Harbour C, Moriarty CP, Marks GB, et al. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 2006;354(3):229-40.
45. Bilton D, Robinson P, Cooper P, Gallagher CG, Kolbe J, Fox H, et al. Inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: an efficacy and safety study. *Eur Respir J.* 2011;38(5):1071-80.
46. Hirsh AJ, Zhang J, Zamurs A, Fleegle J, Thelin WR, et al. Pharmacological properties of N-(3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carbonyl)-N'-4-[4-(2,3-dihydroxypropoxy)phenyl]butyl-guanidine methanesulfonate (552-02), a novel epithelial sodium channel blocker with potential clinical efficacy for cystic fibrosis lung disease. *J Pharmacol Exp Ther.* 2008;325(1):77-88.
47. Accurso FJ, Moss RB, Wilmott RW, Anbar RD, Schaberg AE, Durham TA, et al. Denofosol tetrasodium in patients with cystic fibrosis and normal to mildly impaired lung function. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(5):627-34.
48. Grasmann H, Stehling F, Brunar H, Widmann R, Laliberte TW, Molina L, et al. Inhalation of Moli1901 in patients with cystic fibrosis. *Chest.* 2007;131(5):1461-6.
49. Accurso FJ, Rowe SM, Clancy JP, Boyle MP, Dunitz JM, Durie PR, et al. Effect of VX-770 in persons with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation. *N Engl J Med.* 2010;363(21):1991-2003.





## Capítulo 6

# INFLAMACIÓN DE LA VÍA AÉREA

### Malena Cohen-Cyberknoh

Pulmonology Unit and CF Center. Hadassah-Hebrew University Medical Center. Jerusalem Israel

### Eitan Kerem

Pulmonology Unit and CF Center. Hadassah-Hebrew University Medical Center. Jerusalem Israel

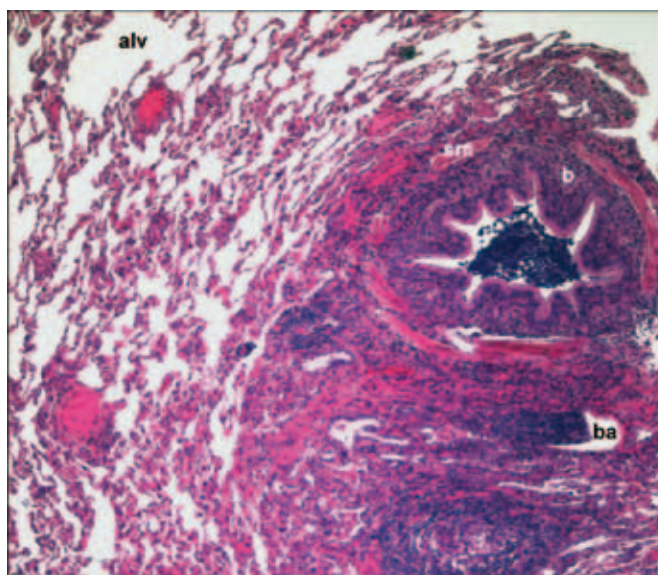
### Arnon Elizur

Institute of Asthma, Allergy and Immunology Department of Pediatrics. Tel Aviv University School of Medicine. Assaf Harofeh Medical Center. Zerifin. Israel

El concepto actual de la patogénesis de la enfermedad pulmonar en los enfermos con Fibrosis Quística (FQ) consiste en que los defectos del gen *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)* producen como resultado un transporte anormal de electrolitos y agua a través de la membrana apical de las células respiratorias que lleva a la deshidratación de la capa de líquido de superficie de la vía aérea y alteración del aclaramiento mucociliar. Las secreciones espesas obstruyen las vías aéreas y alteran la eliminación de bacterias de los pulmones, permitiendo de este modo que se establezca la infección bacteriana, lo que conduce a inflamación crónica de las vías aéreas (1). Una respuesta inflamatoria exagerada, relacionada con la intensidad de la infección, es la responsable de la mayoría de las alteraciones patológicas encontradas en los pulmones de la FQ (2, 3). No obstante, datos de estudios en lactantes asintomáticos diagnosticados mediante cribado neonatal (CN) muestran la presencia de inflamación en las vías aéreas incluso antes del desarrollo de infección.

La respuesta inflamatoria en las vías aéreas de enfermos con FQ comienza de forma precoz en la vida como una enfermedad local; sin embargo, con el paso del tiempo el proceso inflamatorio progresa mediante la liberación de quimiocinas, citoquinas, proteasas y radicales libres de oxígeno. Curiosamente, la inflamación se localiza en las áreas endo y peribronquiales con extensión local al espacio aéreo, pero los alveolos están relativamente preservados hasta los estadios avanzados de la enfermedad (Fig. 1). Todavía, conforme progresa la enfermedad, la inflamación de las vías aéreas conduce a un aumento de la obstrucción de las mismas, con la consecuente destrucción pulmonar e insuficiencia respiratoria. Por consiguiente, la inflamación pulmonar es vista cada vez más como un objetivo terapéutico de la FQ.

FIGURA 1



**Hallazgos patológicos en la vía aérea de la FQ.** Microfotografía que muestra la patología clásica en el pulmón de la FQ (ampliación original 40x), incluyendo inflamación neutrofílica endo y peribronquial y extensión local mínima en el espacio aéreo. Por otra parte, los alveolos están relativamente preservados. Etiquetas: alv, alveolo; b, bronquio; ba, arteria bronquial; y sm, músculo liso (6).

## EFFECTOS ADVERSOS DE LA INFLAMACIÓN DE LA VÍA AÉREA EN LA FQ

Las secreciones respiratorias de enfermos con FQ a menudo presentan concentraciones elevadas de neutrófilos, citoquinas y quimiocinas, incluso en niños pequeños o adultos con enfermedad estable o leve (4). Con el paso del tiempo, las bacterias infectan de forma crónica las vías aéreas y aumentan la intensa respuesta inflamatoria. Los análisis cuantitativos muestran a los neutrófilos acumulados preferentemente en el epitelio de superficie de las vías aéreas de la FQ, mientras que los linfocitos B y T forman agregados en la mucosa por debajo del epitelio de superficie (5).

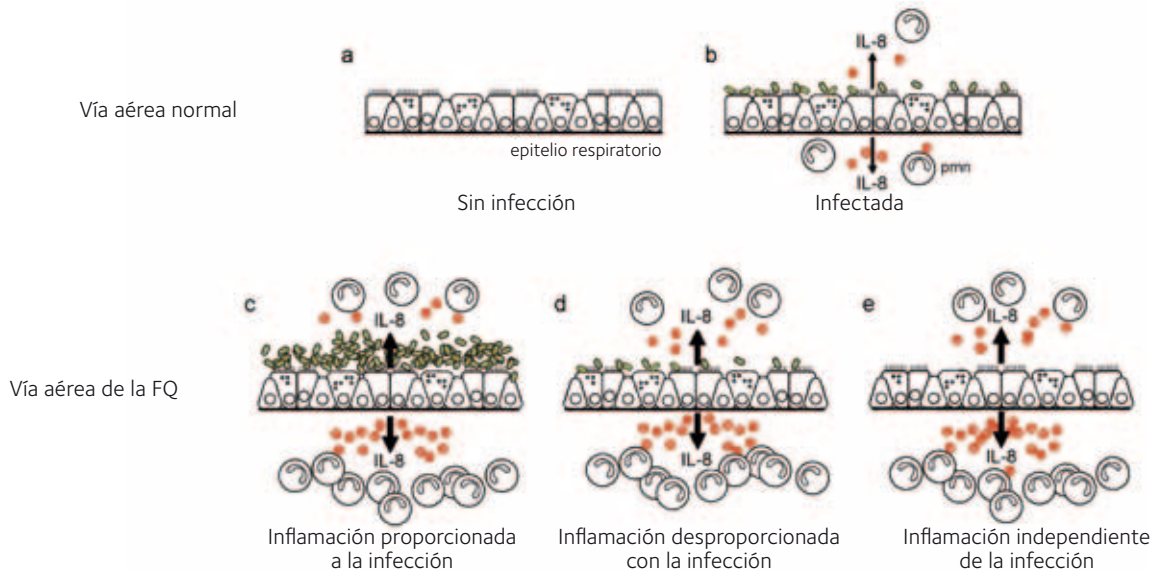
La intensa migración de neutrófilos hacia la luz de la vía aérea está mediada por la sobreexpresión de moléculas de adhesión intercelular tipo 1 (ICAM-1) en las células epiteliales de las vías aéreas. El epitelio de las vías aéreas es también una fuente importante de interleucina (IL)-8, una quimiocina CXC, miembro de una superfamilia de pequeñas proteínas secretadas y el principal quimioatrayente de neutrófilos en el pulmón de la FQ. Además, las células epiteliales de las vías aéreas modulan la producción de IL-1, TNF- $\alpha$  y otros mediadores mediante el reclutamiento de células inmunes como macrófagos y neutrófilos. Las citoquinas derivadas de los macrófagos contribuyen a la respuesta inflamatoria local en la vía aérea de la FQ mediante la quimioatracción y degranulación de neutrófilos y a través de la inducción de la producción de IL-8 por las células epiteliales e inmunes. De forma similar, la IL-17 está elevada en el pulmón de la FQ, localizada principalmente en neutrófilos y células mononucleares, e involucrada en el reclutamiento de neutrófilos y en la defensa del huésped frente a bacterias Gram-negativas (6).

Una vez situados los neutrófilos en la vía aérea, desencadenan de nuevo la liberación de mediadores proinflamatorios y quimioatrayentes, perpetuando de este modo la respuesta inflamatoria. Además, los neutrófilos poseen varias proteasas altamente relacionadas, que están contenidas en gránulos específicos. Normalmente, estas proteasas son críticas para la respuesta de los neutrófilos frente a la infección, aunque grandes cantidades de estas enzimas salen de los neutrófilos cuando se destruyen y también durante la fagocitosis. Los niveles de varios péptidos neutrofílicos, como defensinas, metaloproteinasa-9 (MMP-9) y elastasa de neutrófilos (EN), están elevados en las secreciones respiratorias de enfermos con FQ. La EN es una serina proteasa capaz de digerir diversos sustratos, como proteínas estructurales tales como elastina y fibronectina, y de activar pro-MMP-9 (6). La carga de proteasa supera a las defensas antiproteasa existentes, lesiona el epitelio respiratorio y debilita la estructura de la vía aérea, produciendo como resultado bronquiectasias y broncomalacia. Además, la EN interfiere con la inmunidad innata de la vía aérea alterando la opsonofagocitosis (6). Los péptidos neutrofílicos humanos (defensinas) son pequeños péptidos catiónicos con amplias propiedades antibacterianas que también son capaces de inhibir la fagocitosis por los neutrófilos. Tras la muerte de la célula, los neutrófilos liberan ADN que aumenta la viscosidad del moco y también abundantes oxidasas. Así, la vía aérea de la FQ está expuesta a radicales de oxígeno derivados, no solo del oxígeno ambiental y de los productos bacterianos, sino también de la vigorosa respuesta del huésped. Existe una evidencia cada vez mayor de que el estrés oxidativo exagera el deterioro pulmonar e impulsa el desarrollo de bronquiectasias en enfermos con FQ (7).

## RELACIÓN INFLAMACIÓN-INFECCIÓN

En el pulmón normal la infección estimula una respuesta inflamatoria que es proporcional al estímulo infeccioso, facilitando la eliminación de los patógenos invasores y resolviéndose completamente con la resolución de la infección (Fig. 2a+b). En contraste, la infección bacteriana en el pulmón de la FQ se hace crónica, llevando a la secreción continua de mediadores inmunológicos y estimulando la atracción de células inflamatorias. La infección es sin duda la causa principal de la inflamación neutrofílica progresiva en los enfermos con FQ (Fig. 2c). Sin embargo, los datos sugieren que la marcada inflamación en la vía aérea de la FQ no es solo una respuesta a una infección grave, sino que puede ser debida a una respuesta desproporcionada a la infección (Fig. 2d). Se ha demostrado que los ratones con FQ tienen concentraciones significativamente mayores de mediadores inflamatorios en el líquido del lavado broncoalveolar (BAL)

FIGURA 2



**Patogénesis de la inflamación en la vía aérea de la FQ.** (a) Células epiteliales de la vía aérea sin FQ no infectadas, bajo condiciones normales, son inmunológicamente silenciosas y solo tras la infección (b) producen citoquinas y quimiocinas, como IL-8, el principal quimioatrayente de neutrófilos en el pulmón. Sin embargo, en la vía aérea de la FQ, la producción de IL-8 y la inflamación neutrofílica son mucho mayores, debido a (c) mayor estímulo bacteriano, (d) una respuesta inflamatoria desproporcionada en relación con el estímulo, o (e) la inflamación inherente que se produce independientemente de la infección (6).

y mayor mortalidad que los compañeros de camada normales tras la instilación intrabronquial de perlas de agar cargadas de *Pseudomonas aeruginosa* (8), a pesar de una carga bacteriana idéntica en los pulmones de ambos grupos. Sin embargo, no todos los estudios sobre modelos murinos han mostrado esta relación (9). En enfermos con FQ se observaron tasas más elevadas de neutrófilos o IL-8 respecto a concentración de bacterias en el líquido del BAL en comparación con los sujetos controles, independientemente del patógeno recuperado (3), lo que apoya el concepto de una respuesta inflamatoria excesiva y de una alteración del control de la inflamación. Además, en el líquido del BAL de los enfermos con FQ se observa una reducción de las concentraciones de factores antiinflamatorios, como IL-10 (4) y lipoxina (10).

Existe controversia sobre si se desarrolla o no una respuesta inflamatoria en los pulmones de enfermos con FQ independientemente de la existencia de infección (Fig. 2e). El CN de la FQ ha permitido a los investigadores examinar el pulmón de la FQ inmediatamente tras el nacimiento, presumiblemente antes de que se desarrolle la infección. En uno de esos estudios se observó que los lactantes con FQ y sujetos control emparejados por edad presentaban perfiles similares de citoquinas proinflamatorias en el líquido del BAL (11). En contraste, otros estudios clínicos han mostrado que los lactantes y niños con FQ presentan niveles más altos de citoquinas proinflamatorias y neutrófilos en el líquido del BAL, incluso en ausencia de infección detectable (12). Sin embargo, en alguno de los niños estudiados, se identificaron patógenos en las secreciones del tracto aéreo inferior incluso en ausencia de sintomatología respiratoria, lo que indica que los lactantes con FQ pueden tener colonización subclínica.

La dificultad de interpretación de estos estudios y quizás la razón de sus resultados contradictorios se encuentra en el hecho de que los investigadores utilizaron un único punto de corte para medir las concentraciones de citoquinas y de células inflamatorias en el líquido del BAL, proporcionando solo una "instantánea" del medio inflamatorio de la vía aérea de la FQ. Una infección que se produjera antes de realizar el BAL, incluso si fuera subclínica y posteriormente eliminada, podría haber explicado los hallazgos. Además, con técnicas de detección más sensibles, podrían encontrarse virus en las secreciones respiratorias de los enfermos con FQ con más frecuencia de lo comunicado habitualmente, lo que sugiere que la infección vírica puede haber sido subestimada en estos estudios.

## INFLAMACIÓN PRECOZ, ¿CÓMO DE PRECOZ ES SU INICIO?

Es fundamental una comprensión completa de los mecanismos que inician el desarrollo de la enfermedad pulmonar en la FQ para realizar intervenciones precoces efectivas. Con la excepción de la existencia de tapones y distensión de los conductos de las glándulas submucosas, la estructura de los pulmones de recién nacidos tiene un aspecto normal. Sin embargo, incluso cuando los cultivos bacterianos de las secreciones respiratorias de lactantes con FQ no consiguen mostrar un patógeno específico, con frecuencia están presentes cambios inflamatorios con aumento de células y mediadores. Se ha observado que la inflamación estaba presente en lactantes tan pequeños como de 4 semanas y sin colonización bacteriana (13). Se encuentran marcadores de inflamación como peroxidasas y sus oxidantes en altas concentraciones en el BAL de forma precoz en lactantes con FQ en comparación con los controles (14). Además, los monocitos de niños con enfermedad clínicamente estable muestran aumento de la expresión del *Toll-like receptor 4* (TLR4). El aumento de la expresión en superficie del TLR4 que se detecta en niños pequeños con FQ parece estar relacionado con el hecho *per se* de tener la FQ y no relacionado con la presencia de infección pulmonar (15). En lactantes y niños pequeños diagnosticados de FQ tras CN se puede demostrar la presencia de bronquiectasias poco después del diagnóstico asociadas a un aumento de la inflamación neutrofilica y la presencia de *Pseudomonas aeruginosa* en el líquido del BAL. Por lo tanto, estos cambios estructurales se producen mucho antes en la vida de lo que se pensaba previamente (16), e incluso, aunque los diagnosticados por CN parecen tener función pulmonar normal durante los 6 primeros meses de vida (17), se pueden detectar bronquiectasias inmediatamente tras el diagnóstico (16). Un estudio prospectivo realizado en lactantes diagnosticados de FQ tras CN mostró que la inflamación pulmonar se asocia con una función pulmonar más baja, mientras que la infección pulmonar se asocia con una tasa mayor de declive de la función respiratoria (18).

Las infecciones víricas respiratorias son muy frecuentes entre los lactantes y niños pequeños. Una comunicación reciente que comparaba la respuesta de células epiteliales obtenidas de lactantes sanos y con FQ tras exposición a rinovirus humanos mostró que las células de la FQ presentaban niveles elevados de IL-8 junto con amortiguación de la respuesta apoptótica y aumento de la replicación vírica (19). Por lo tanto, es probable que la infección vírica pueda contribuir al aumento de la inflamación de la vía aérea que se observa en lactantes con FQ incluso en ausencia de infección bacteriana. También se ha sugerido el reflujo gastroesofágico como causa de inflamación precoz en los lactantes. Estudios en ratones mostraron un aumento de la adherencia bacteriana de *Pseudomonas aeruginosa* al epitelio de la vía aérea, como una respuesta al reflujo (20).

## INFLAMACIÓN. PAPEL DEL EPITELIO DE LA VÍA AÉREA

El epitelio de la vía aérea juega un papel fundamental en el desarrollo y persistencia de la respuesta inflamatoria (Tabla 1). Los modelos *in vitro* de células del epitelio respiratorio de la FQ han mostrado un aumento de la liberación de mediadores inflamatorios como TNF- $\alpha$ , en comparación con las células que expresan un *CFTR* normal, tras la exposición a estímulos inflamatorios, posiblemente mediado por el desajuste del factor de transcripción NF- $\kappa$ B (7). Las células epiteliales principales del epitelio de la vía aérea de enfermos con FQ presentan concentraciones mayores de IL-8 en cultivo, en comparación con células aisladas de pacientes sin FQ, tras la exposición a *Pseudomonas aeruginosa*. Las células epiteliales de las vías aéreas de la FQ también muestran una mayor producción de IL-8, reducción de la apoptosis y aumento de la replicación vírica tras la infección por rinovirus humanos (19). Además, la inflamación excesiva también puede producirse por alteración del control inflamatorio, de forma que persiste la respuesta de la vía aérea, como lo evidencian varios modelos celulares (21).

Diversas fuentes de evidencia han indicado que las células epiteliales de la vía aérea de la FQ pueden incluso tener características proinflamatorias inherentes. Modelos *in vitro*, utilizando líneas celulares imperecederas con y sin FQ, han mostrado que la activación de NF- $\kappa$ B en células epiteliales de la vía aérea es dependiente de *CFTR* y de la función del canal de cloro (22). El acúmulo de *CFTR* defectuosa en el retículo endoplásmico da como resultado

“estrés celular” que activa NF- $\kappa$ B, y estimula la transcripción de IL-8, ambos independientes de la infección. Los investigadores han utilizado también injertos de tráquea fetal humana para examinar el fenotipo inflamatorio de células epiteliales con FQ. Los injertos de vía aérea de FQ no infectados, aunque no emparejados con controles sin FQ, presentan inflamación mediada por neutrófilos dependiente del tiempo que conduce a la destrucción progresiva del injerto (23). Sin embargo, este fenotipo depende en gran medida del modelo estudiado. Por ejemplo, la comparación de varias líneas celulares de FQ corregidas mostró que las líneas celulares epiteliales de la vía aérea de la FQ no corregidas expresaban de forma inconsistente mayores niveles de IL-8. Además, no se observaron diferencias en la liberación de IL-8 por las células epiteliales falsas y genéticamente corregidas de FQ que crecieron en cultivo primario en interfase aire-líquido, ni en cultivos primarios de células humanas de sujetos control y con FQ (24). Estos estudios indican que existe una considerable variabilidad en la respuesta de las células del epitelio de la vía aérea a estímulos inflamatorios entre los diferentes modelos celulares, e incita a preguntas sobre la existencia de un fenotipo hiperinflamatorio evidente en la FQ. Aún así, se están desarrollando modelos epiteliales mejores y más reproducibles.

Tabla 1 Perfil proinflamatorio de las células epiteliales de la vía aérea y células inmunes en el pulmón de la FQ

Origen celular	Fenotipo proinflamatorio
Células epiteliales de la vía aérea	Alteración de la regulación de la activación de NF- $\kappa$ B
	Mayor producción de IL-8
	Disminución de la apoptosis durante la infección vírica
	Aumento de la replicación vírica
	Alteración del control de la inflamación
Células inmunes	Mayores niveles de citoquinas, quimiocinas e IL-2
	Menor producción de IL-10, IL-8, interferón- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )
	Aumento de la expresión de TLR-4
	Eliminación defectuosa de las bacterias fagocitadas

## INFLAMACIÓN. PAPEL DE LAS CÉLULAS INMUNES

Aunque se ha estudiado de forma extensa la contribución del epitelio de la vía aérea a la respuesta inflamatoria excesiva que se observa en las vías aéreas de la FQ, datos recientes sugieren que el desajuste del sistema inmune puede participar también en este proceso (Tabla 1). Un posible papel de las células inmunes en la respuesta inflamatoria de la vía aérea en la FQ se observó inicialmente por una serie de experimentos que muestran que CFTR participa en el control del pH fagosómico y posteriormente en la eliminación bacteriana. Los macrófagos alveolares de ratones CFTR-/- (ratones nulos para CFTR) conservan la capacidad de fagocitar y generar un brote oxidativo pero exhiben una eliminación defectuosa de las bacterias internalizadas y, además, los lisosomas de macrófagos CFTR-nulos no acidifican (25). Estos investigadores lanzaron la hipótesis de que CFTR contribuye a la acidificación de los lisosomas, y que, en su ausencia, los fagolisosomas acidifican mal, proporcionando así un ambiente propicio para la replicación bacteriana. Hallazgos similares fueron demostrados posteriormente para los neutrófilos. De hecho, los macrófagos alveolares y las quimiocinas y citoquinas relacionadas, como proteína inflamatoria del macrófago-3 $\alpha$  (MIP-3 $\alpha$ ), proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1), MIP-1 $\alpha$  y MIP1 $\beta$ , se encontraron elevadas en el BAL de enfermos con FQ no infectados en comparación con controles sanos, lo que apoya el papel de las células inmunes en la respuesta inflamatoria de la vía aérea de la FQ. Un apoyo adicional proviene de estudios que demuestran un aumento de la expresión de TLR-4, un factor de reconocimiento de lipopolisacáridos (LPS) bacterianos, en monocitos de sangre periférica aislados de enfermos con FQ en comparación con controles sanos; no variando este incremento de la expresión según la presencia o ausencia de infección pulmonar en el grupo de FQ. Otros investigadores han señalado que los macrófagos contribuyen de forma directa a la respuesta inflamatoria relacionada con la FQ demostrando un aumento de la producción de citoquinas proinflamatorias por macrófagos derivados de



la médula ósea y macrófagos alveolares aislados de ratones nulos para CFTR en comparación con ratones de tipo silvestre en respuesta a los LPS (26). Los experimentos, utilizando tráqueas y pulmones de fetos con y sin FQ, demostraron alteraciones prenatales en la inmunidad local de las vías aéreas del grupo con FQ. Curiosamente, aunque dichos estudios no mostraron inflamación intrínseca, sí encontraron poblaciones distintas de mastocitos en las vías aéreas del grupo con FQ en comparación con las vías aéreas del otro grupo. Estos hallazgos sugieren que las alteraciones iniciales en la distribución de células inmunes pueden contribuir al inicio precoz de la inflamación en lactantes con FQ.

Además de los macrófagos y neutrófilos, los linfocitos T también podrían ser parte del desajuste inmune en enfermos con FQ, añadiéndose a la respuesta inflamatoria de la vía aérea. Este concepto ha sido apoyado por varios estudios. Por ejemplo, se demostró que los clones celulares T CD4<sup>+</sup> secretan niveles anormalmente bajos de IL-10 e IL-8 y niveles altos de IL-2 tras la activación policlonal en comparación con los controles sanos, y que las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) y células T CD4<sup>+</sup> muestran disminución de la producción de interferón- $\gamma$  (INF-  $\gamma$ ) tras diversos estímulos (27).

## MEDIDA DE LA INFLAMACIÓN DE LA VÍA AÉREA EN LOS ENFERMOS CON FQ

Una de las dificultades con el uso de diferentes tratamientos antiinflamatorios es la ausencia de medidas sensibles acerca de los resultados obtenidos. El volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>), un marcador de la gravedad de la enfermedad pulmonar de la FQ, se ha convertido en el método de referencia para el seguimiento de la progresión de la misma. La idea de que la función pulmonar podría presentar correlación con el grado de inflamación de la vía aérea se basa en el hecho de que el proceso inflamatorio afecta al espesor de la pared y al calibre de la misma. Se ha demostrado que el recuento total de células en el líquido del BAL obtenido de enfermos con FQ presenta una correlación con el FEV<sub>1</sub> y la capacidad vital forzada (FVC) (28), y que una disminución de la función pulmonar medida por la técnica de espiración forzada a volúmenes elevados presenta correlación con la inflamación pulmonar determinada por la cuantificación de la elastasa libre del neutrófilo en el BAL (18). Sin embargo, la tasa anual de disminución de la función pulmonar ha mejorado de forma significativa en los últimos años y es actualmente inferior al 2% por año, lo que significa que es preciso seguir a los enfermos por períodos prolongados de tiempo o que es necesario un número elevado de pacientes para poder detectar un efecto del tratamiento. A esto se añade además el coste y complejidad de los ensayos clínicos y, como consecuencia, el valor del FEV<sub>1</sub> en la evaluación del efecto de los fármacos antiinflamatorios en la FQ es limitado. Otra desventaja del uso de pruebas de función pulmonar para evaluar el grado de inflamación de la vía aérea es que el FEV<sub>1</sub> no informa de cambios estructurales ni de la localización de la enfermedad.

El BAL se considera el método de referencia para evaluar la inflamación de la vía aérea, pero es un procedimiento invasivo, y el perfil inflamatorio en los segmentos pulmonares muestreados podría no representar de forma fiable al pulmón en su conjunto. Las muestras de esputo inducido producidas por enfermos con FQ son similares a las muestras de expectoración espontánea en cuanto a medida de parámetros inflamatorios, cuantificación de IL-8, neutrófilos y EN, siendo más segura su obtención que el BAL. Estas medidas de inflamación en esputo inducido también presentan correlación con el FEV<sub>1</sub> en una población diversa de enfermos con FQ (29). Además, se observó una buena correlación entre los niveles de EN e IL-8 en esputo inducido de niños pequeños que no expectoraban. Sin embargo, en este estudio no se encontró una correlación entre los niveles de marcadores inflamatorios y la gravedad clínica, infección por *Pseudomonas aeruginosa* o tratamiento de la FQ. Muchos estudios han evaluado los cambios en el recuento de neutrófilos, y concentraciones de IL-8, EN y ADN en las secreciones de la vía aérea inferior obtenidas por inducción de esputo en enfermos con FQ antes y tras tratamiento antibiótico intravenoso. En la mayoría de ellos se observaron diferencias significativas en relación a marcadores inflamatorios antes y después del tratamiento (30). Contrariamente a estos resultados, *Wolter et al.* no observaron cambios en los niveles de IL-8 en esputo obtenido de enfermos con FQ al comienzo y durante el curso de una exacerbación respiratoria,

aunque estos autores encontraron una tendencia hacia la disminución de los niveles del complejo de elastasa de los neutrófilos con el inhibidor de la alfa-1-proteasa (31). Por tanto, aún existen dudas sobre la reproducibilidad y utilidad de este enfoque para monitorizar la inflamación de la vía aérea. Otros estudios han examinado biomarcadores o medidas alternativas en aire espirado y en el condensado de aire exhalado (CAE). El monóxido de carbono, un marcador de estrés oxidativo, y los hidrocarburos volátiles, como el etano, están elevados en el aire espirado de enfermos con FQ y se incrementan aún más durante las exacerbaciones respiratorias (32). Se ha demostrado que los marcadores inflamatorios como LTB<sub>4</sub>, IL-6, e IL-8, en el CAE están elevados en enfermos con FQ. Sin embargo, el CAE ha sido difícil de validar como medida cuantitativa de inflamación pulmonar.

El óxido nítrico (NO) espirado es un marcador no invasivo para medir la inflamación en las enfermedades respiratorias. Sorprendentemente, los niveles de NO espirado, aunque aumentan en otras enfermedades asociadas con inflamación de la vía aérea como asma, no están aumentados en enfermos con FQ en comparación con controles sanos, a pesar de la significativa inflamación de la vía aérea (33). *Suri et al.* mostraron que los niños con FQ presentan una producción de NO elevada a nivel alveolar, pero no a nivel bronquial, en comparación con los controles sanos. La vías aéreas distales son un lugar importante de inflamación en la FQ, y por ello, la medida del NO alveolar puede ser un marcador de inflamación distal en esta enfermedad (34). Sin embargo, esta medida no puede determinar la localización anatómica de la producción del NO.

Los estudios de técnicas de imagen de tórax muestran cambios estructurales en las vías aéreas que pueden reflejar el grado de inflamación en el pulmón de la FQ. De estos, la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) es más sensible que la radiografía de tórax para detectar cambios estructurales precoces, especialmente tapones mucosos y bronquiectasias, en la enfermedad pulmonar leve de la FQ (28), lo que demuestra que existen modificaciones previas al desarrollo de las alteraciones clínicas y espirométricas (35). Los hallazgos en la TCAR también presentan una correlación con los marcadores inflamatorios (36). Por todo ello, se ha propuesto a la TCAR como una herramienta fundamental para la detección y monitorización de la enfermedad pulmonar precoz en la FQ, proponiendo algunos autores su uso rutinario (37), aunque esto ha sido cuestionado debido a las altas dosis de radiación que supone dicha actuación (38).

La falta de homogeneidad de la ventilación, medida por la técnica de lavado por múltiples respiraciones (MBW), refleja la función de las vías aéreas pequeñas y ha emergido como una herramienta útil en el control y seguimiento de la FQ. El índice de aclaramiento pulmonar (LCI) es una medida no invasiva de la falta de homogeneidad de la ventilación derivada de la MBW, y se ha demostrado que es una medida mucho más sensible del deterioro precoz de la función pulmonar en la FQ que la espirometría (39). LCI y TCAR presentan una sensibilidad similar para detectar la enfermedad pulmonar de la FQ dando información complementaria (40).

Una técnica prometedora para la medida de resultados es la tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada (*Positron Emission Tomography Computed Tomography*, PET-CT) utilizando 18-Flúor-Desoxi-Glucosa (<sup>18</sup>FDG) que es un tipo de técnica de imagen diagnóstica que mide la actividad metabólica. La captación de <sup>18</sup>FDG presenta una alta correlación con el metabolismo celular de la glucosa pudiendo cuantificar dicho metabolismo, que se correlaciona con la inflamación y carga de neutrófilos, el tipo celular más importante involucrado en la enfermedad pulmonar de la FQ (41). La exploración con PET puede por lo tanto utilizarse para determinar la localización y la intensidad de la captación de FDG en los pulmones. La PET puede combinarse con la TC para evaluar la anatomía y estructura con una resolución óptima. La tecnología actual instala un único escáner combinado de PET-TC para permitir la corrección de la atenuación y la localización anatómica de las imágenes del PET. Datos transversales obtenidos de adultos con FQ han demostrado que la PET 18FDG puede distinguir entre enfermos con FQ y los controles, correlacionándose la captación con los recuentos de neutrófilos en el BAL (42, 43), y siendo capaz de detectar un efecto del tratamiento con antibióticos intravenosos en una exacerbación respiratoria (43). Además, las imágenes de PET-CT mostraron la presencia de focos de aumento de captación que pueden reflejar procesos infecciosos o inflamatorios focales activos en los pulmones que pueden aclararse con el tratamiento antibiótico (43).

## TRATAMIENTO ANTIINFLAMATORIO

El objetivo del tratamiento antiinflamatorio es minimizar los efectos perjudiciales del proceso inflamatorio en el pulmón de la FQ sin alterar las defensas del huésped frente a la infección. Aunque se ha mostrado que la inflamación precede a la colonización bacteriana en el pulmón (44), esta está sin duda incrementada en respuesta a las infecciones pulmonares (11). Por lo tanto, el tratamiento antibiótico, que es el pilar fundamental del tratamiento en la FQ, puede reducir la respuesta inflamatoria disminuyendo su estímulo más importante. Además, se han utilizado durante muchos años diversas terapias que intentan actuar directamente sobre la respuesta inflamatoria. Estos fármacos antiinflamatorios, como corticoides orales, ibuprofeno y azitromicina, parecen tener efectos beneficiosos en la enfermedad pulmonar de la FQ (45).

## CORTICOIDES

El beneficio potencial de los corticoides en la enfermedad pulmonar de la FQ se observó inicialmente en enfermos con FQ que tenían también hipogammaglobulinemia. Estos enfermos, cuando se trataban con corticoides sistémicos, presentaban una mejor función pulmonar que los enfermos sin hipogammaglobulinemia que no eran tratados con esteroides (46). Varios estudios comunicaron efectos beneficiosos de los corticoides sistémicos, especialmente en niños con enfermedad pulmonar leve a moderada (47,48). Los corticoides pueden ejercer su efecto beneficioso y reducir la inflamación mediante la reducción de la expresión de la mucina epitelial y del exceso de producción de moco mediante la reversión del aumento de la permeabilidad capilar, e inhibiendo la proliferación de las células T (49), y mediante la disminución de los marcadores inflamatorios séricos. Sin embargo, varios mecanismos apoyan una modificación de la eficacia de los corticoides en la FQ. La inflamación de la vía aérea de la FQ se caracteriza por infiltración persistente de un gran número de neutrófilos (44) y los corticoides no se han mostrado eficaces en la inflamación relacionada con los neutrófilos en otras enfermedades bronquiales. Por otra parte, este tratamiento se asociaba con importantes efectos adversos como diabetes, cataratas y retraso del crecimiento, que persistían durante años después de que se suspendiese el mismo (48, 50). Aunque inaceptable como un tratamiento a largo plazo para la mayoría de los enfermos, los cursos cortos de esteroides sistémicos pueden ser de utilidad (51), especialmente para aquellos con un fenotipo asmático relevante o durante el tratamiento por exacerbaciones respiratorias agudas cuando la respuesta inflamatoria es aún mayor. En cualquier caso, los corticoides sistémicos están indicados para el tratamiento de una de las complicaciones más frecuentes en la FQ: la aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA), una enfermedad pulmonar por hipersensibilidad mediada por una respuesta inflamatoria alérgica tardía a antígenos específicos de *Aspergillus fumigatus*. El pilar del tratamiento de la ABPA son los esteroides sistémicos por vía oral o con dosis altas en pulsos i.v. de metilprednisolona (52), y el tratamiento antifúngico prolongado.

El uso de los corticoides inhalados (CSI) en enfermos con FQ es controvertido. Los efectos secundarios de este tipo de terapia incluyen alteración del crecimiento. En enfermos con asma se ha documentado un efecto poco importante sobre el crecimiento (53). Como grupo, los niños con FQ presentan una disminución de la velocidad de crecimiento (54) y esto podría empeorar con el tratamiento con CSI. Además, existe evidencia de que la recuperación del crecimiento tras el tratamiento con esteroides orales a días alternos o CSI puede no ocurrir de forma completa en enfermos con FQ (50). Estudios controlados no han demostrado una mejoría estadísticamente significativa de la función pulmonar tras tratamiento con CSI, ni han objetivado una disminución de la función pulmonar tras la interrupción de dicha terapia en enfermos que la reciben a largo plazo (55). Una revisión de la Cochrane concluyó que "la evidencia es insuficiente para establecer si los CSI tienen un efecto beneficioso o perjudicial en las personas con FQ" (56). Del mismo modo, un comité de expertos reunido por la *Cystic Fibrosis Foundation* (CFF) no recomienda el uso de CSI como fármacos antiinflamatorios en adultos y niños  $\geq 6$  años de edad que no tienen asma (57). Los CSI pueden ser considerados en el tratamiento de enfermos con FQ con asma o ABPA. El diagnóstico de asma en los pacientes con FQ puede ser problemático; las sibilancias son un hallazgo frecuente en

la exploración física (58), aunque pueden ser el resultado de la enfermedad pulmonar subyacente y no del asma clásica. El asma debería considerarse como una posibilidad diagnóstica en un niño con obstrucción episódica de la vía aérea que mejora con broncodilatadores, una fuerte historia familiar de asma, presencia de atopia (como eccema o fiebre del heno) y/o evidencia en el laboratorio de alergia de eosinofilia o IgE elevada. Aunque el uso de CSI no se ha estudiado específicamente en asma asociada a la FQ, es razonable iniciar un ensayo de CSI para enfermos con episodios recurrentes de sibilancias y continuar con el tratamiento si se observa respuesta clínica. Un estudio reciente mostró que el tratamiento con CSI se asociaba con una disminución del declive de la función pulmonar en niños de 6 a 12 años de edad (59).

## IBUPROFENO

En dosis altas, ibuprofeno inhibe la migración, adherencia, hinchazón y agregación de los neutrófilos, así como la liberación de enzimas lisosomales (60). También se sabe que ibuprofeno inhibe la 5-lipooxigenasa y por lo tanto la formación de leucotrienos. En un modelo en rata que simula la infección e inflamación que se ve en la FQ, las dosis altas de ibuprofeno reducían de forma significativa la inflamación pulmonar sin aumentar la carga de *Pseudomonas aeruginosa* (61).

Un estudio a largo plazo del tratamiento de enfermos con FQ con una dosis alta de ibuprofeno (25 mg/kg/dosis) durante cuatro años demostró la disminución de la progresión de la enfermedad pulmonar con el tratamiento con ibuprofeno en comparación con placebo. El efecto era más prominente en enfermos jóvenes de menos de 13 años de edad y en los que presentaban enfermedad pulmonar leve (45). El efecto de ibuprofeno se mantuvo durante los cuatro años del ensayo clínico con efectos adversos leves. Los valores de las medidas de los resultados obtenidos entre los grupos de tratamiento continuaban siendo discrepantes al final del estudio (45). Otro estudio multicéntrico mostró una reducción significativa en el porcentaje de descenso de la FVC pero no del FEV<sub>1</sub> según los predichos, en enfermos de 6 a 18 años con enfermedad pulmonar leve, tratados con dosis altas de ibuprofeno durante un período de 2 años, en comparación con placebo. Ibuprofeno fue bien tolerado sin efectos adversos importantes (62).

A pesar de su aparente beneficio, ibuprofeno no se administra con frecuencia debido a la necesidad de determinar los niveles plasmáticos y a los posibles efectos secundarios gastrointestinales y renales que son más frecuentes cuando se administra concomitantemente con aminoglucósidos.

## AZITROMICINA

Más recientemente, azitromicina ha ganado una aceptación creciente en el tratamiento de la FQ por su efecto inmunomodulador en el aparato respiratorio. El beneficio de los macrólidos en el tratamiento de enfermos con panbronquiolitis difusa e infección por *Pseudomonas aeruginosa*, como se ha observado en Japón, fue la justificación en la que se basaron los ensayos clínicos en pacientes con FQ. Los antibióticos macrólidos redujeron de forma sustancial la morbilidad y mortalidad en enfermos con panbronquiolitis difusa en Japón (63, 64). La panbronquiolitis difusa comparte muchas características clínicas con la FQ; los enfermos a menudo están infectados con cepas mucosas de *Pseudomonas aeruginosa* y la mortalidad es secundaria a enfermedad pulmonar crónica progresiva. Azitromicina puede inhibir el reclutamiento de neutrófilos y la descarga oxidativa, al igual que disminuye la producción de citoquinas proinflamatorias (65, 66). Administrada por vía oral 3 veces por semana, 250 mg (por debajo de 36 kg de peso) o 500 mg (más de 36 kg de peso), azitromicina ha mostrado una reducción significativa del número de exacerbaciones respiratorias y de la velocidad de disminución de la función pulmonar así como una mejora de la calidad de vida en enfermos con infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa* (67). También puede reducir la viscosidad del esputo y la adhesión a la vía aérea de *Pseudomonas aeruginosa*, así como alterar la capacidad de la bacteria de producir

alginato (68). Recientemente, azitromicina se asoció también con una reducción significativa de las exacerbaciones respiratorias y un aumento importante en la ganancia de peso en enfermos no infectados por *Pseudomonas aeruginosa* (69). Los efectos adversos son leves sin aumento de la resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* (67). Aunque no siempre se refleja en la espirometría, los beneficios clínicos del tratamiento con azitromicina en la FQ parece que son significativos. Sin embargo, las complejidades anotadas anteriormente combinadas con un aumento de la incidencia de náuseas y vómitos, alteración de la audición y aumento de la resistencia a antibióticos (70) (p.ej. *Staphylococcus aureus*, micobacterias no tuberculosas) con el uso crónico, lleva a muchos a concluir que este tratamiento es útil, pero no es el tratamiento antiinflamatorio ideal para la FQ. Aún se precisan estudios longitudinales para demostrar con claridad su eficacia en el enlentecimiento de la progresión de la enfermedad pulmonar.

## TRATAMIENTO ANTIINFLAMATORIO DURANTE LAS EXACERBACIONES DE LA FQ

La inflamación de la vía aérea es mayor en respuesta a estímulos infecciosos (44) que predominan durante las exacerbaciones respiratorias (71). Así, el diagnóstico precoz y el tratamiento agresivo de las exacerbaciones respiratorias son cruciales para el mantenimiento de la función pulmonar, buena calidad de vida y supervivencia. Además del tratamiento antimicrobiano, los antiinflamatorios se utilizan también en enfermos con FQ durante las exacerbaciones agudas. Los esteroides sistémicos, que mostraron mejorar la función pulmonar en niños con FQ tras tratamiento a días alternos a largo plazo (48), también mostraron un efecto beneficioso cuando se administraban por vía intravenosa, junto con antibióticos intravenosos para el tratamiento de las exacerbaciones respiratorias (72). Aunque se comprobó que esta estrategia era efectiva para el tratamiento de las exacerbaciones agudas de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (73), sigue siendo controvertida su aplicación en FQ (74). Recientemente, *Ghdifan et al.* (75) han comunicado que un curso corto de dosis elevadas de metilprednisolona mejoró de forma espectacular la situación respiratoria de 4 niños de corta edad con FQ que presentaban una exacerbación respiratoria aguda y no mejoraron tras tratamiento con antibióticos y una dosis regular de esteroides sistémicos. Todavía no está claro si un curso corto de esteroides para el tratamiento de una exacerbación respiratoria aguda en la FQ es beneficioso.

(Texto traducido del original)

## BIBLIOGRAFÍA

- Donaldson SH, Bennett WD, Zeman KL, Knowles MR, Tarran R, Boucher RC. Mucus clearance and lung function in cystic fibrosis with hypertonic saline. *N Engl J Med.* 2006;354(3):241-50.
- Chmiel JF, Berger M, Konstan MW. The role of inflammation in the pathophysiology of CF lung disease. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2002;23(1):5-27.
- Muhlebach MS, Stewart PW, Leigh MW, Noah TL. Quantitation of inflammatory responses to bacteria in young cystic fibrosis and control patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(1):186-91.
- Bonfield TL, Konstan MW, Berger M. Altered respiratory epithelial cell cytokine production in cystic fibrosis. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104(1):72-8.
- Hubeau C, Lorenzato M, Couetil JP, Hubert D, Dusser D, Puchelle E, et al. Quantitative analysis of inflammatory cells infiltrating the cystic fibrosis airway mucosa. *Clin Exp Immunol.* 2001;124(1):69-76.
- Elizur A, Cannon CL, Ferkol TW. Airway inflammation in cystic fibrosis. *Chest.* 2008;133(2):489-95.
- Venkatakrishnan A, Stecenko AA, King G, Blackwell TR, Brigham KL, Christman JW, et al. Exaggerated activation of nuclear factor-kappaB and altered IkappaB-beta processing in cystic fibrosis bronchial epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2000;23(3):396-403.
- Heeckeren A, Walenga R, Konstan MW, Bonfield T, Davis PB, Ferkol T. Excessive inflammatory response of cystic fibrosis mice to bronchopulmonary infection with *Pseudomonas aeruginosa*. *J Clin Invest.* 1997;100(11):2810-5.
- Gosselin D, Stevenson MM, Cowley EA, Griesenbach U, Eidelman DH, Boule M, et al. Impaired ability of Cftr knockout mice to control lung infection with *Pseudomonas aeruginosa*. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(4 Pt 1):1253-62.
- Karp CL, Flick LM, Park KW, Softic S, Greer TM, Keledjian R, et al. Defective lipoxin-mediated anti-inflammatory activity in the cystic fibrosis airway. *Nat Immunol.* 2004;5(4):388-92.
- Armstrong DS, Hook SM, Jansen KM, Nixon GM, Carzino R, Carlin JB, et al. Lower airway inflammation in infants with cystic fibrosis detected by newborn screening. *Pediatr Pulmonol.* 2005;40(6):500-10.
- Rosenfeld M, Gibson RL, McNamara S, Emerson J, Burns JL, Castile R, et al. Early pulmonary infection, inflammation, and clinical outcomes in infants with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2001;32(5):356-66.
- Khan TZ, Wagener JS, Bost T, Martinez J, Accurso FJ, Riches DW. Early pulmonary inflammation in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151(4):1075-82.
- Thomson E, Brennan S, Senthilmohan R, Gangell CL, Chapman AL, Sly PD, et al. Identifying peroxidases and their oxidants in the early pathology of cystic fibrosis. *Free Radic Biol Med.* 2010;49(9):1354-60.
- Sturges NC, Wikstrom ME, Winfield KR, Gard SE, Brennan S, Sly PD, et al. Monocytes from children with clinically stable cystic fibrosis show enhanced expression of Toll-like receptor 4. *Pediatr Pulmonol.* 2010;45(9):883-9.
- Stick SM, Brennan S, Murray C, Douglas T, von Ungern-Sternberg BS, Garratt LW, et al. Bronchiectasis in infants and preschool children diagnosed with cystic fibrosis after newborn screening. *J Pediatr.* 2009;155(5):623-8 e1.

17. Linnane BM, Hall GL, Nolan G, Brennan S, Stick SM, Sly PD, et al. Lung function in infants with cystic fibrosis diagnosed by newborn screening. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(12):1238-44.
18. Pillariseti N, Williamson E, Linnane B, Skoric B, Robertson CF, Robinson P, et al. Infection, inflammation, and lung function decline in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(1):75-81.
19. Sutanto EN, Kicic A, Foo CJ, Stevens PT, Mullane D, Knight DA, et al. Innate inflammatory responses of pediatric cystic fibrosis airway epithelial cells: effects of nonviral and viral stimulation. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2011;44(6):761-7.
20. Mitsushima H, Oishi K, Nagao T, Ichinose A, Senba M, Iwasaki T, et al. Acid aspiration induces bacterial pneumonia by enhanced bacterial adherence in mice. *Microb Pathog.* 2002;33(5):203-10.
21. Black HR, Yankaskas JR, Johnson LG, Noah TL. Interleukin-8 production by cystic fibrosis nasal epithelial cells after tumor necrosis factor- $\alpha$  and respiratory syncytial virus stimulation. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1998;19(2):210-5.
22. Weber AJ, Soong G, Bryan R, Saba S, Prince A. Activation of NF- $\kappa$ B in airway epithelial cells is dependent on CFTR trafficking and Cl<sup>-</sup> channel function. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2001;281(1):L71-8.
23. Tirouvanziam R, Khazaal I, Peault B. Primary inflammation in human cystic fibrosis small airways. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2002;283(2):L445-51.
24. Aldallal N, McNaughton EE, Manzel LJ, Richards AM, Zabner J, Ferkol TW, et al. Inflammatory response in airway epithelial cells isolated from patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(9):1248-56.
25. Di A, Brown ME, Deriy LV, Li C, Szeto FL, Chen Y, et al. CFTR regulates phagosome acidification in macrophages and alters bactericidal activity. *Nat Cell Biol.* 2006;8(9):933-44.
26. Bruscia EM, Zhang PX, Ferreira E, Caputo C, Emerson JW, Tuck D, et al. Macrophages directly contribute to the exaggerated inflammatory response in cystic fibrosis transmembrane conductance regulator<sup>-/-</sup> mice. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2009;40(3):295-304.
27. Hubeau C, Le Naour R, Abely M, Hinnrasky J, Guenounou M, Gaillard D, et al. Dysregulation of IL-2 and IL-8 production in circulating T lymphocytes from young cystic fibrosis patients. *Clin Exp Immunol.* 2004;135(3):528-34.
28. Dakin CJ, Pereira JK, Henry RL, Wang H, Morton JR. Relationship between sputum inflammatory markers, lung function, and lung pathology on high-resolution computed tomography in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2002;33(6):475-82.
29. Mayer-Hamblett N, Aitken ML, Accurso FJ, Kronmal RA, Konstan MW, Burns JL, et al. Association between pulmonary function and sputum biomarkers in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(8):822-8.
30. Ordóñez CL, Henig NR, Mayer-Hamblett N, Accurso FJ, Burns JL, Chmiel JF, et al. Inflammatory and microbiologic markers in induced sputum after intravenous antibiotics in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(12):1471-5.
31. Wolter JM, Rodwell RL, Bowler SD, McCormack JG. Cytokines and inflammatory mediators do not indicate acute infection in cystic fibrosis. *Clin Diagn Lab Immunol.* 1999;6(2):260-5.
32. Paredi P, Kharitonov SA, Barnes PJ. Analysis of expired air for oxidation products. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(12 Pt 2):S31-7.
33. Ho LP, Innes JA, Greening AP. Exhaled nitric oxide is not elevated in the inflammatory airways diseases of cystic fibrosis and bronchiectasis. *Eur Respir J.* 1998;12(6):1290-4.
34. Suri R, Paraskakis E, Bush A. Alveolar, but not bronchial nitric oxide production is elevated in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2007;42(12):1215-21.
35. Brody AS. Early morphologic changes in the lungs of asymptomatic infants and young children with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2004;144(2):145-6.
36. Davis SD, Fordham LA, Brody AS, Noah TL, Retsch-Bogart GZ, Qaqish BF, et al. Computed tomography reflects lower airway inflammation and tracks changes in early cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(9):943-50.
37. Tiddens HA. Chest computed tomography scans should be considered as a routine investigation in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev.* 2006;7(3):202-8.
38. Hillman BJ, Goldsmith JC. The uncritical use of high-tech medical imaging. *N Engl J Med.* 2010;363(1):4-6.
39. Aurora P, Stanojevic S, Wade A, Oliver C, Kozłowska W, Lum S, et al. Lung clearance index at 4 years predicts subsequent lung function in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(6):752-8.
40. Owens CM, Aurora P, Stanojevic S, Bush A, Wade A, Oliver C, et al. Lung Clearance Index and HRCT are complementary markers of lung abnormalities in young children with CF. *Thorax.* 2011;66(6):481-8.
41. Chen DL, Rosenbluth DB, Mintun MA, Schuster DP. FDG-PET imaging of pulmonary inflammation in healthy volunteers after airway instillation of endotoxin. *J Appl Physiol.* 2006;100(5):1602-9.
42. Chen DL, Ferkol TW, Mintun MA, Pittman JE, Rosenbluth DB, Schuster DP. Quantifying pulmonary inflammation in cystic fibrosis with positron emission tomography. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(12):1363-9.
43. Klein M, Cohen-Cymerknoh M, Armoni S, Shoseyov D, Chisin R, Orevi M, et al. 18F-fluorodeoxyglucose-PET/CT imaging of lungs in patients with cystic fibrosis. *Chest.* 2009;136(5):1220-8.
44. Armstrong DS, Grimwood K, Carzino R, Carlin JB, Olinsky A, Phelan PD. Lower respiratory infection and inflammation in infants with newly diagnosed cystic fibrosis. *BMJ.* 1995;310(6994):1571-2.
45. Konstan MW, Byard PJ, Hoppel CL, Davis PB. Effect of high-dose ibuprofen in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 1995;332(13):848-54.
46. Matthews WJ Jr., Williams M, Oliphint B, Geha R, Colten HR. Hypogammaglobulinemia in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 1980;31(5):245-9.
47. Auerbach HS, Williams M, Kirkpatrick JA, Colten HR. Alternate-day prednisone reduces morbidity and improves pulmonary function in cystic fibrosis. *Lancet.* 1985;2(8457):686-8.
48. Eigen H, Rosenstein BJ, FitzSimmons S, Schidlow DV. A multicenter study of alternate-day prednisone therapy in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Foundation Prednisone Trial Group. *J Pediatr.* 1995;126(4):515-23.
49. Goodwin JS, Atluru D, Sierakowski S, Lianos EA. Mechanism of action of glucocorticosteroids. Inhibition of T cell proliferation and interleukin 2 production by hydrocortisone is reversed by leukotriene B<sub>4</sub>. *J Clin Invest.* 1986;77(4):1244-50.
50. Lai HC, FitzSimmons SC, Allen DB, Kosorok MR, Rosenstein BJ, Campbell PW, et al. Risk of persistent growth impairment after alternate-day prednisone treatment in children with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 2000;342(12):851-9.
51. Greally P, Hussain MJ, Vergani D, Price JF. Interleukin-1  $\alpha$ , soluble interleukin-2 receptor, and IgG concentrations in cystic fibrosis treated with prednisolone. *Arch Dis Child.* 1994;71(1):35-9.
52. Cohen-Cymerknoh M, Blau H, Shoseyov D, Mei-Zahav M, Efrati O, Armoni S, et al. Intravenous monthly pulse methylprednisolone treatment for ABPA in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2009;4(4):253-7.
53. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. The Childhood Asthma Management Program Research Group. *N Engl J Med.* 2000;343(15):1054-63.
54. Assael BM, Casazza G, Iansa P, Volpi S, Milani S. Growth and long-term lung function in cystic fibrosis: a longitudinal study of patients diagnosed by neonatal screening. *Pediatr Pulmonol.* 2009;44(3):209-15.
55. Balfour-Lynn IM, Lees B, Hall P, Phillips G, Khan M, Flather M, et al. Multicenter randomized controlled trial of withdrawal of inhaled corticosteroids in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(12):1356-62.
56. Dezateaux C, Walters S, Balfour-Lynn I. Inhaled corticosteroids for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000(2):CD001915.
57. Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA, Goss CH, Mogayzel PJ Jr., Willey-Courand DB, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(10):957-69.
58. Kerem E, Reisman J, Corey M, Bentur L, Canny G, Levison H. Wheezing in infants with cystic fibrosis: clinical course, pulmonary function, and survival analysis. *Pediatrics.* 1992;90(5):703-6.
59. De Boeck K, De Baets F, Malfroot A, Desager K, Mouchet F, Proesmans M. Do inhaled corticosteroids impair long-term growth in prepubertal cystic fibrosis patients? *Eur J Pediatr.* 2007;166(1):23-8.
60. Rainsford KD. Discovery, mechanisms of action and safety of ibuprofen. *Int J Clin Pract Suppl.* 2003;(135):3-8.
61. Konstan MW, Vargo KM, Davis PB. Ibuprofen attenuates the inflammatory response to *Pseudomonas aeruginosa* in a rat model of chronic pulmonary infection. Implications for anti-inflammatory therapy in cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis.* 1990;141(1):186-92.

62. Lands LC, Milner R, Cantin AM, Manson D, Corey M. High-dose ibuprofen in cystic fibrosis: Canadian safety and effectiveness trial. *J Pediatr*. 2007;151(3):249-54.
63. Koyama H, Geddes DM. Erythromycin and diffuse panbronchiolitis. *Thorax*. 1997;52(10):915-8.
64. Kudoh S, Azuma A, Yamamoto M, Izumi T, Ando M. Improvement of survival in patients with diffuse panbronchiolitis treated with low-dose erythromycin. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(6 Pt 1):1829-32.
65. Verleden GM, Vanaudenaerde BM, Dupont LJ, Van Raemdonck DE. Azithromycin reduces airway neutrophilia and interleukin-8 in patients with bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(5):566-70.
66. Tsai WC, Rodriguez ML, Young KS, Deng JC, Thannickal VJ, Tateda K, et al. Azithromycin blocks neutrophil recruitment in *Pseudomonas* endobronchial infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(12):1331-9.
67. Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, Burns JL, Quittner AL, Cibene DA, et al. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290(13):1749-56.
68. Peckham DG. Macrolide antibiotics and cystic fibrosis. *Thorax*. 2002;57(3):189-90.
69. Saiman L, Anstead M, Mayer-Hamblett N, Lands LC, Kloster M, Hocevar-Trnka J, et al. Effect of azithromycin on pulmonary function in patients with cystic fibrosis uninfected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303(17):1707-15.
70. Tramper-Stranders GA, Wolfs TF, Fleer A, Kimpen JL, van der Ent CK. Maintenance azithromycin treatment in pediatric patients with cystic fibrosis: long-term outcomes related to macrolide resistance and pulmonary function. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(1):8-12.
71. Downey DG, Brockbank S, Martin SL, Ennis M, Elborn JS. The effect of treatment of cystic fibrosis pulmonary exacerbations on airways and systemic inflammation. *Pediatr Pulmonol*. 2007;42(8):729-35.
72. Tepper RS, Eigen H, Stevens J, Angelicchio C, Kising J, Ambrosius W, et al. Lower respiratory illness in infants and young children with cystic fibrosis: evaluation of treatment with intravenous hydrocortisone. *Pediatr Pulmonol*. 1997;24(1):48-51.
73. Davies L, Angus RM, Calverley PM. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Lancet*. 1999;354(9177):456-60.
74. Dovey M, Aitken ML, Emerson J, McNamara S, Waltz DA, Gibson RL. Oral corticosteroid therapy in cystic fibrosis patients hospitalized for pulmonary exacerbation: a pilot study. *Chest*. 2007;132(4):1212-8.
75. Ghdifan S, Couderc L, Michelet I, Leguillon C, Masseline B, Marguet C. Bolus methylprednisolone efficacy for uncontrolled exacerbation of cystic fibrosis in children. *Pediatrics*. 2010;125(5):e1259-64.







## Capítulo 7

# COLONIZACIÓN PATOGENICA BRONCOPULMONAR

### Rafael Cantón

Servicio de Microbiología y CIBER en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS)  
Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

### Ana Fernández Olmos

Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

## INTRODUCCIÓN

Las mutaciones en el gen *CFTR* (*Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) son responsables de las alteraciones que se producen en el paciente con Fibrosis Quística (FQ). Entre ellas se incluye el aumento de los electrolitos en el sudor, la insuficiencia pancreática y la afectación en la eliminación del moco respiratorio. Como consecuencia de esta última, se favorece la colonización por microorganismos del árbol bronquial (1). Se ha constatado un sobrecrecimiento de determinadas bacterias que son capaces de acceder al tracto respiratorio inferior, esencialmente *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* y, sobre todo, *Pseudomonas aeruginosa*. Estas bacterias desencadenan un proceso inflamatorio local que lesiona la mucosa y el epitelio respiratorio, provocando un deterioro progresivo de la función pulmonar (1,2).

En este capítulo revisaremos los conocimientos actuales en este terreno, con especial atención a los que implican a la colonización por *Pseudomonas aeruginosa*.

## PATOGENIA DE LA COLONIZACIÓN E INFECCIÓN EN EL PACIENTE CON FQ

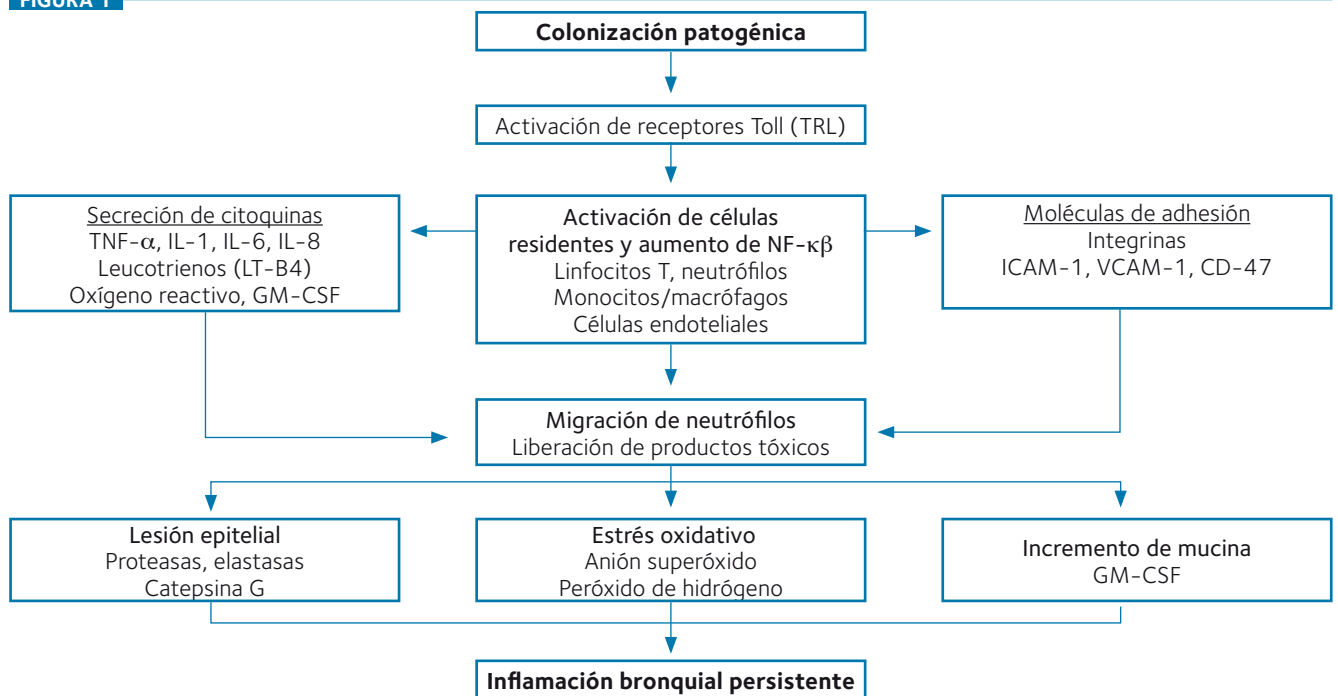
Existen diferentes hipótesis que tratan de explicar la presencia y el sobrecrecimiento de los microorganismos y la intensa respuesta inflamatoria que se observa en el tracto respiratorio de los pacientes con FQ. Entre ellas destacan la inflamación primaria y respuesta inflamatoria exacerbada, la presencia de receptores celulares que facilitarían la adherencia bacteriana a las células epiteliales y el proceso de inflamación, el aumento en la concentración de electrolitos y alteración de las defensinas, y la disminución del fluido isotónico y moco anóxico. Ninguna de ellas explicaría por sí sola el proceso de colonización persistente, pudiendo ser complementarias entre ellas (3).

Asimismo, en estos pacientes se ha destacado el crecimiento de los microorganismos en la mucosa respiratoria sin invasión de los tejidos, estableciéndose, al igual que en los pacientes con bronquiectasias o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), un proceso denominado de colonización patológica, que hace referencia al efecto lesivo que se produce como consecuencia del sobrecrecimiento de los microorganismos y el desencadenamiento de un círculo vicioso en el que intervendrían diferentes mediadores de la inflamación (4).

### INFLAMACIÓN PRIMARIA, PERSISTENCIA DE MICROORGANISMOS Y RESPUESTA INFLAMATORIA EXACERBADA

Hasta hace poco, existían dudas acerca del proceso de inflamación local en el sujeto con FQ, esencialmente en relación a si este se produce con anterioridad a la colonización patológica o si es consecuencia de ella. Los datos actuales indican que el proceso inflamatorio está presente incluso en los pacientes clínicamente estables y en niños diagnosticados por cribado neonatal y sin colonización bacteriana aparente (5). No obstante, parece clara una inflamación local exacerbada posterior a la colonización en la que participarían diferentes mediadores de la inflamación y neutrófilos, creándose un círculo vicioso que determina una eliminación ineficiente de los microorganismos (Fig. 1).

FIGURA 1



Respuesta inflamatoria local en la mucosa respiratoria en pacientes con FQ con colonización patológica.

La respuesta inmunitaria innata, junto con la eliminación mucociliar, representa la primera línea de defensa contra la infección en la vía aérea. El líquido que reviste el epitelio respiratorio se compone de proteínas y péptidos (lisozima, lactoferrina, fosfolipasa A2) con actividad antibacteriana. En la FQ no existe déficit en su producción, pero se ha descrito una disminución en una proteína (*mannose-binding lectin*), importante en la inmunidad innata tanto de bacterias como de virus, que participa en la activación del complemento y la fagocitosis (6,7). Esta hipótesis admitiría que la inflamación en la vía aérea del paciente con FQ estaría presente desde los primeros meses de vida, incluso antes de la colonización y no como consecuencia de ella.

Se ha constatado en lavados broncoalveolares de enfermos con FQ sin colonización la presencia de bajas concentraciones de interleuquina 10 (IL-10), citoquina antiinflamatoria, cuyo déficit influiría en la inflamación pulmonar

crónica grave (1). Asimismo, existen evidencias que demuestran que la alteración de CFTR no solo se produce en las células epiteliales del árbol bronquial sino también en las células que participan en la respuesta inflamatoria, creándose un desbalance en la cascada de los mediadores proinflamatorios (8,9). En cuanto a la respuesta humoral, esta no estaría alterada, pero la exposición reiterada a los antígenos por *Pseudomonas aeruginosa* durante la colonización crónica por dicha bacteria produciría una falta de maduración de los anticuerpos anti-*Pseudomonas aeruginosa*, con lo que disminuirían las posibilidades de su eliminación.

Un aspecto esencial en el deterioro pulmonar progresivo se produce por el acúmulo masivo de células inflamatorias en el epitelio bronquial, esencialmente neutrófilos. Durante la colonización patogénica, y como consecuencia de la interacción de los microorganismos con las células del hospedador (receptores Toll-Like, TLR) (ver más adelante), se desencadena un reclutamiento masivo de neutrófilos con apariencia de infiltrado y una elevada síntesis de NF- $\kappa$ B o factor de transcripción nuclear (10). El ADN liberado por la lisis de los neutrófilos incrementa la densidad y viscosidad de las secreciones, dificultando su eliminación. Además, los neutrófilos, mediante la secreción de proteasas, elastasas y productos oxidativos, dañarían aún más el tejido bronquial. Todos estos productos estimularían la producción de mucina, con lo que aumentaría la viscosidad de las secreciones y la obstrucción de la vía aérea, se alterarían los receptores fagocíticos en los macrófagos y se facilitaría la persistencia bacteriana y de los neutrófilos apoptóticos. También se incrementa la IL-8, que a su vez participa en el reclutamiento de los neutrófilos (11).

El hallazgo de neutrófilos en las primeras fases de la enfermedad (en pacientes sin colonización estable) sugeriría un equilibrio entre la presencia de los microorganismos y los procesos defensivos del huésped. En la FQ, al igual que en las bronquiectasias y en la EPOC, se ha demostrado un incremento de neutrófilos en las exacerbaciones, incluso en pacientes con afectación leve, y también de los macrófagos, los linfocitos T y B, las células dendríticas y los mastocitos, contribuyendo aún más al proceso inflamatorio crónico. Estas células, al igual que las del epitelio del árbol bronquial, expresan CFTR, por lo que sería posible que la alteración de CFTR también fuese responsable de su elevación (12). Asimismo, podría contribuir a un desorden final en la producción de citoquinas, alterando el balance que regula su producción. Una vez activado el NF- $\kappa$ B, se incrementan los mediadores proinflamatorios, entre ellos diferentes IL (IL-6 e IL-8), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y el factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) (13).

En *Pseudomonas aeruginosa* se han reconocido diversos sistemas y componentes celulares que activan la cascada de mediadores de la inflamación, entre otros, el lipopolisacárido, los componentes flagelares y los sistemas de secreción tipo III (10). También se ha observado que la resistencia a la colonización por *Pseudomonas aeruginosa* requiere la liberación de IL-1 $\beta$ , proceso modulado por CFTR, no siendo funcional en las células con CFTR deficiente.

La excesiva respuesta inflamatoria se refuerza con una deficiencia parcial de mediadores antiinflamatorios secundaria a una menor síntesis de IL-10 y de óxido nítrico (NO), que dan lugar a su vez a una menor actividad del inhibidor de la proteína  $\kappa$  (Ik- $\beta$ ), que actúa como inhibidor de NF- $\kappa$ B. Algunos de los factores que disparan este proceso inflamatorio han sido identificados, aunque no explican la totalidad de los eventos y la situación de cada enfermo. Tampoco está claro si estos actúan como coadyuvantes o son los propios microorganismos los que generan de forma directa esta situación, aunque es probable que nuevamente se establezca un círculo vicioso que determina una inflamación local exacerbada. La disminución de la secreción de NO en las células epiteliales del tracto respiratorio parece ser secundaria a la disminución de factores de activación del propio NO (14). Algunos microorganismos, como *Pseudomonas aeruginosa*, favorecen claramente la liberación de citoquinas con actividad proinflamatoria y favorecedoras del infiltrado de neutrófilos, particularmente IL-8. Sin embargo, el efecto fagocítico se ve en parte frustrado por la presencia de exoproductos de los microorganismos (exopolisacáridos y enzimas proteolíticas) y su crecimiento en forma de biopelículas (ver más adelante). Como se ha expresado con anterioridad, y al contrario de lo que sucede con la IL-8, la cantidad de IL-10 está disminuida en el moco pulmonar. Esta citoquina regula la secreción de la anterior, por lo que la estimulación de los neutrófilos y su reclutamiento es un proceso difícil de detener (13). Asimismo, en el paciente con FQ se producen deficiencias en la producción de reguladores de Ik- $\beta$  como PPAR (*peroxisome proliferator activating receptor*) por parte de las células epiteliales del árbol bronquial, alterando el balance con NF- $\kappa$ B (12).

Utilizando cultivos de células con mutaciones típicas de la FQ se ha demostrado que, como consecuencia de la alteración de *CFTR* del retículo endoplásmico, se afecta el almacenamiento del  $\text{Ca}^{2+}$ . Un aumento de este provocaría, mediante la actuación de intermediarios (MAPK -*mitogen activated protein kinase*- e IKB Kinase), una alteración de los niveles de I $\kappa$ - $\beta$  y NF- $\kappa$  $\beta$ , facilitando la síntesis de IL-8 (Fig. 1). Otra vía diferente que activaría la cascada de las citoquinas proinflamatorias se produciría mediante estrés oxidativo, también debido al intenso infiltrado de neutrófilos y a los productos liberados por estos. Se generan compuestos oxidativos (ROS, *oxygen-derived reactive oxygen species*), en particular  $\text{H}_2\text{O}_2$  que, al igual que el calcio, afecta a los niveles de IKK y finalmente a la síntesis de IL-8.

### RECEPTORES CELULARES QUE FACILITAN LA ADHERENCIA BACTERIANA A LAS CÉLULAS EPITELIALES Y EL PROCESO DE INFLAMACIÓN

La persistencia bacteriana podría estar relacionada con un incremento en la adherencia de los patógenos, principalmente *Pseudomonas aeruginosa*, a receptores específicos situados en la superficie apical de las células epiteliales en las vías aéreas del paciente con FQ. Esta hipótesis, actualmente desacreditada, defendía que las organelas celulares en la FQ que expresan la mutación en el gen *CFTR* tienen modificado el pH, lo que reduciría la sialización de glucoconjugados y el incremento en el número de moléculas de asialo-GM1 (asialogangliósido-1), receptores para muchas bacterias, con lo que se favorecería la unión de *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* a estas células. Sin embargo, se ha demostrado que los asialo-GM1 no son receptores de las formas mucoides, sin pili o flagelos, variantes de *Pseudomonas aeruginosa* habituales en la FQ (15).

Por otra parte, se ha sugerido que CFTR no alterado podría servir como receptor para *Pseudomonas aeruginosa* en el proceso de internalización, fagocitosis y eliminación en el epitelio de la vía aérea (16). En la FQ estaría disminuida la unión de estos patógenos a CFTR con mutaciones como la F508del, lo que permitiría la libre multiplicación de *Pseudomonas aeruginosa* en la mucosa respiratoria (1). Es poco probable que la fagocitosis de las células epiteliales juegue un papel importante en el establecimiento de la infección, ya que tanto *Staphylococcus aureus* como *Pseudomonas aeruginosa* se observan al principio en el moco endobronquial y no adheridas al epitelio.

Más recientemente, y en el caso de *Pseudomonas aeruginosa*, se han identificado receptores TLR eucariotas específicos situados en la superficie de las células epiteliales. La unión de *Pseudomonas aeruginosa* a estos receptores determina la producción de interleucinas inflamatorias, fundamentalmente IL-8 (10). Hasta la fecha, se han identificado doce TLR diferentes, cada uno de ellos relacionado con la respuesta inmune innata a componentes bacterianos diferentes (17). TLR1, TLR2 y TLR6 se han asociado con componentes de pared de microorganismos Gram-positivos (lipoproteínas, peptidoglicano y ácido lipoteicoico), mientras que TLR4 y TLR5 responden a epítomos de los microorganismos Gram-negativos (lipopolisacáridos y flagelina). Como se ha indicado anteriormente, la activación de los TLR se caracteriza por la activación de NF- $\kappa$  $\beta$  y de mediadores proinflamatorios (IL-8, IL-6) y TNF- $\alpha$  (10).

Por otra parte, en los enfermos con FQ existe una reducción de la expresión de los receptores de membrana relacionados con las inmunoglobulinas denominados TREM-1 (*triggering-receptor expressed on myeloid cells*) en los monocitos y los neutrófilos, que se produce tras el reconocimiento bacteriano y que favorecerían la persistencia bacteriana (18).

### AUMENTO EN LA CONCENTRACIÓN DE ELECTROLITOS Y ALTERACIÓN DE LAS DEFENSINAS

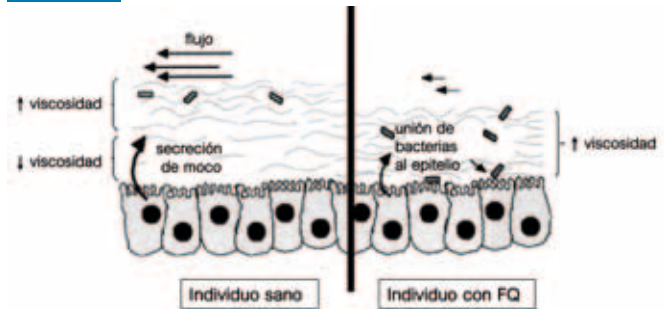
El epitelio de la vía aérea regula la concentración de NaCl del líquido de la superficie de la vía aérea, crítica para un correcto funcionamiento de los péptidos naturales con actividad antimicrobiana en el pulmón. En el enfermo con FQ, el líquido de la superficie de la vía aérea tiene una mayor concentración de NaCl comparado con los individuos no afectados, con lo que se inactivan los péptidos antimicrobianos y esto permitiría el inicio de la colonización

bacteriana. Debido a que las defensinas son inactivadas por una concentración de NaCl superior a 50 mmol/L, las bacterias podrían multiplicarse en la superficie del epitelio respiratorio de los enfermos con FQ (1,15).

## DISMINUCIÓN DEL FLUIDO ISOTÓNICO Y MOCO ANÓXICO

El epitelio de la vía aérea, permeable al agua, controla el volumen del líquido que existe en su superficie a través de un transporte isotónico que mantiene una adecuada hidratación de la capa mucosa. Sin embargo, en la FQ se produce una deshidratación del moco por una absorción anormal de sodio desde la luz de la vía aérea junto con el fallo de CFTR para secretar clorhídrico. Este hecho perjudica la eliminación mucociliar y el atrapamiento de las bacterias que invaden el pulmón del enfermo con FQ. La deshidratación hace que desaparezca el moco menos viscoso adyacente a la mucosa respiratoria, mientras que permanece y se acrecienta el moco más viscoso de la zona externa (Fig. 2). Con ello se impide el desplazamiento de la capa superficial de la mucosa, que es donde se concentran los microorganismos, y se dificulta la actuación de los cilios (16).

FIGURA 2



Flujo del moco en la mucosa respiratoria en individuos sanos y en enfermos con FQ.

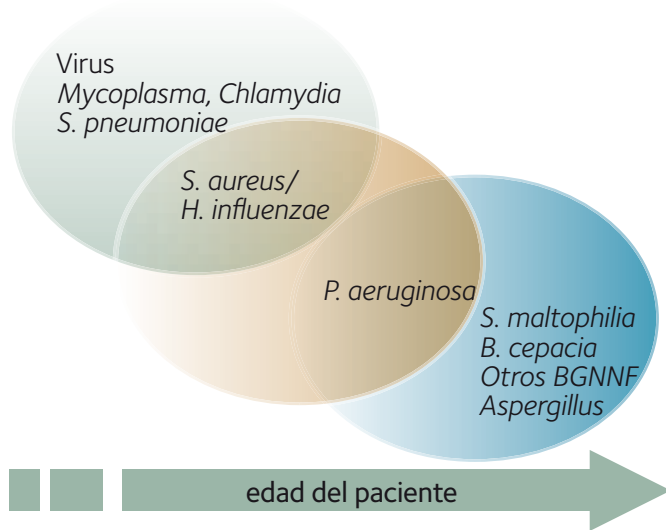
Asimismo, la persistencia en condiciones de crecimiento microaerófilo o anaeróbico atribuible al consumo anormal de oxígeno de las células en la FQ favorece la formación de biopelículas y el crecimiento de *Pseudomonas aeruginosa* mucouide, principal fenotipo de este microorganismo en la FQ, que resistiría la acción de los neutrófilos y facilitaría la cronicidad (19,29).

En el tracto respiratorio en la FQ, la depleción isotónica del volumen del líquido de su superficie facilita una disminución del transporte mucociliar y persistencia de hipersecreción de moco, con lo que aumenta la altura de la capa mucosa. Esto genera un excesivo consumo de oxígeno por parte de las células epiteliales y, como consecuencia, se produce un gradiente de hipoxia en esta capa de moco tan engrosada. *Pseudomonas aeruginosa*, al llegar a esta superficie mucosa hipoxémica, penetra activa o pasivamente, adaptándose a este ambiente y aumentando la expresión de alginato y la formación de microcolonias, con posterior evolución a biopelículas. De esta forma, las bacterias en la capa mucosa resistirían a las defensas pulmonares del huésped, incluyendo neutrófilos, con lo que se mantendría la colonización crónica.

## ECOLOGÍA DE LA COLONIZACIÓN E INFECCIÓN

En la FQ se suelen utilizar indistintamente los términos "colonización" e "infección" cuando se hace referencia a la presencia de los microorganismos en la mucosa respiratoria. En general, un estado de "infección" suele indicar un efecto patogénico derivado de la invasión de un tejido, situación que es excepcional para los microorganismos en la FQ, incluido *Pseudomonas aeruginosa* (16). Por el contrario, la colonización se produce por el sobrecrecimiento de microorganismos sobre una superficie mucosa (crecimiento epimucoso) y la patogénesis se desencadena de manera pasiva por liberación de exoproductos y el efecto inflamatorio local. Por ello, en FQ se ha acuñado el término de "colonización patogénica" que define un estado de colonización con efectos patogénicos (4). El efecto patogénico en la FQ está producido por unos pocos microorganismos que se desarrollan en la vía aérea y tienen una distribución diferente según la edad del paciente o fase de la enfermedad. Asimismo, con algunos de ellos, como *Pseudomonas aeruginosa*, se han definido estadios que son útiles para el manejo del paciente y el tratamiento antimicrobiano (Tabla 1). También se asocian a determinadas características de su crecimiento y adaptación al medio, como la formación de biopelículas y el carácter hipermutador (21).

FIGURA 3



Evolución de los microorganismos que colonizan la vía aérea en el paciente con FQ con el aumento de la edad del paciente. BGNNF: bacilos Gram negativos no fermentadores.

## EVOLUCIÓN TEMPORAL DE LOS MICROORGANISMOS

Los microorganismos que colonizan la vía aérea de los pacientes con FQ presentan una secuencia temporal relativamente establecida y asociada a la edad del paciente (Fig.3). Durante las primeras etapas de la vida, las infecciones víricas propias de la infancia (también en el individuo no afecto de FQ) pueden provocar la denudación del epitelio pulmonar, favoreciendo la colonización bacteriana recurrente y el estado local de inflamación crónica (22). Se ha demostrado que algunos virus (*Adenovirus* y *Coronavirus*) y también determinadas bacterias (*Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae*) estimulan el sistema fagocítico, favoreciendo la descamación del epitelio y la atracción de los neutrófilos (23). Con ello se favorece la respuesta inflamatoria presente en el tracto respiratorio que puede evidenciarse incluso antes de que se aislen los patógenos clásicos y característicos de la FQ (7).

Tras este período inicial, la colonización más frecuente es la causada por *Staphylococcus aureus*, y *Haemophilus influenzae*. *Streptococcus pneumoniae* coloniza también la mucosa respiratoria en las primeras etapas, pero su presencia no es más frecuente que en los niños de igual edad sin FQ (24). No obstante, presentan unos perfiles de resistencia mayores que en estos.

*Staphylococcus aureus* es a menudo el patógeno que inicia el proceso de colonización crónica que caracteriza a los pacientes con FQ. Recientemente, han aumentado las descripciones de aislados de *Staphylococcus aureus* resistentes a la metilina (SAMR) (25). Aunque en su mayoría se asocian a una adquisición nosocomial, también se han descrito clones de SAMR comunitarios de mayor virulencia, cuya emergencia en la FQ es preocupante por el mayor deterioro de la función pulmonar que podrían ejercer. Conforme avanza la edad del paciente y la progresión de la enfermedad, decrece la colonización por *Staphylococcus aureus* y aumenta el aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa*, que se incrementa de forma gradual hasta convertirse en el patógeno más frecuente en la edad adulta (26,27). *Haemophilus influenzae* aparece con menor frecuencia junto con otras especies como *Burkholderia cepacia*, *Achromobacter (Alcaligenes) xylosoxydans* o *Stenotrophomonas maltophilia* (28-30). Estas últimas tienen un interés creciente. En el caso de *Burkholderia cepacia* puede desarrollarse el denominado "síndrome cepacia" que conlleva un importante, rápido y fatal deterioro de la función pulmonar, mientras que el resto de los microorganismos pueden marcar un peor pronóstico de la enfermedad, ya que afectan a pacientes de mayor edad y dificultan la respuesta al tratamiento antimicrobiano por la multiresistencia que acompaña a estos microorganismos. Junto a estos, se han aislado también otros considerados como patógenos emergentes por algunos autores, entre los que se incluyen *Pandora spp*, *Inquilinus limosus*, *Ralstonia spp*, *Dolosigranulum pigrum* y *Dialister pneumosintes*. La aplicación de métodos moleculares y de técnicas de proteómica (MALDI TOF MS) en los laboratorios de microbiología ha aumentado la descripción de estos patógenos. No obstante, su adscripción patogénica es incierta y son necesarios aún más estudios que definan su relevancia y participación en el deterioro pulmonar (31,32).

En los últimos años se ha insistido en la importancia que podrían tener los microorganismos anaerobios y el papel patogénico que podrían ejercer en la FQ. Su presencia no se investiga habitualmente en las muestras respiratorias, pero algunos estudios demuestran que pueden colonizar la mucosa respiratoria del paciente con FQ con una alta carga bacteriana. Podrían actuar como coadyuvantes de la inflamación y ser indicadores de este proceso y ejercer un efecto pasivo en la patogenia de la colonización (33,34).

Además, en los pacientes adultos o multitratados con antimicrobianos no es raro encontrar en el tracto respiratorio *Aspergillus* spp, generalmente *Aspergillus fumigatus* y diversas especies de *Candida*. Mientras que estas últimas suelen considerarse microorganismos saprofitos sin interés clínico, *Aspergillus fumigatus* se asocia con la aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA). Otros hongos con importancia epidemiológica reciente en estos pacientes son *Scedosporium apiospermum*, que podrían favorecer un síndrome similar a la ABPA (27). También, *Pneumocystis jiroveci*, que podría comportarse exclusivamente como colonizador del tracto respiratorio, aunque no se descarta un papel secundario relevante en la respuesta inflamatoria local (35). Por último, no es infrecuente en los pacientes también multitratados el aislamiento de micobacterias atípicas, sobre todo, *Mycobacterium avium*, siendo excepcional el aislamiento de *Mycobacterium tuberculosis* (27). Debe resaltarse que en la mayoría de los pacientes, hasta el 70%, el patrón de colonización bronquial no siempre es monomicrobiano y pueden coexistir diferentes patógenos. En más del 50% de ellos aparecen simultáneamente *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*, solos o en asociación con *Haemophilus influenzae* o *Streptococcus pneumoniae* y pueden existir sobrecolonizaciones con bacilos Gram negativos multirresistentes o patógenos emergentes, siendo difícil establecer los tratamientos antimicrobianos (27).

## DE LA PRIMOCOLONIZACIÓN A LA COLONIZACIÓN PATOGENICA

El proceso de colonización-infección broncopulmonar mejor estudiado en la FQ es el de *Pseudomonas aeruginosa*, ya que de forma más clara se asocia con mayor deterioro de la función pulmonar. En la edad adulta, más de un 80% de los pacientes están colonizados por este patógeno y persiste durante años de manera crónica (16,27). En la Tabla 1 se indican esquemáticamente las fases que se suceden habitualmente en la colonización por este patógeno (4).

**Tabla 1** Estadios de la infección-colonización por *Pseudomonas aeruginosa* en el paciente con FQ

Estadio	Criterios microbiológicos	Criterios clínicos	Comentarios
Colonización inicial (primocolonización)	Detección del primer cultivo positivo de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> en el árbol bronquial	No aparecen manifestaciones clínicas ni respuesta inmunológica específica	Colonias no mucosas con escasa diversidad de morfotipos y sensibles a antimicrobianos
Colonización esporádica o intermitente	Cultivos intermitentemente positivos y negativos tras colonización inicial	No existen signos de infección o respuesta inmunológica patente	Pueden aparecer colonias mucosas y también otros morfotipos coloniales
Colonización crónica	Cultivos positivos persistentes de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ausencia de signos clínicos de infección, pero con respuesta inmunológica consistente con la presencia de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Pueden aparecer colonias mucosas y otros morfotipos coloniales. Es el patrón habitual en períodos avanzados de la enfermedad
Exacerbación (infección broncopulmonar crónica)	Cultivos positivos persistentes de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Signos clínicos de exacerbación o con respuesta inmunológica incrementada durante la colonización crónica	En pacientes sin estudio microbiológico puede utilizarse como criterio diagnóstico el aumento de anticuerpos en dos muestras de sangre sucesivas

Modificado de Ref. 4.

En algunos pacientes, la colonización inicial (primocolonización o colonización pionera) por *Pseudomonas aeruginosa* se produce a una edad muy temprana, incluso en los tres primeros años de vida, aunque lo habitual es que suceda en edades más tardías. Los aislados obtenidos en los cultivos de las secreciones, bien del tracto respiratorio inferior o de exudados faríngeos, se asocian a morfotipos no mucosos, generalmente sensibles a los antimicrobianos. En esta fase es aún posible la erradicación con tratamientos agresivos, generalmente combinando la administración oral y en aerosoles. Después de un primer cultivo positivo se produce un período denominado de colonización esporádica, en la que los cultivos suelen ser intermitentemente positivos y negativos, con aumento progresivo de los recuentos bacterianos y posible aparición de morfotipos mucosos, que coexisten con otros con diferentes morfotipos coloniales, aunque suelen conservar los flagelos y la movilidad. La superficie de mucosa afectada suele ser baja, por lo que no siempre los cultivos son positivos, aunque pueden detectarse los microorganismos aplicando técnicas de microbiología molecular. Los aislados suelen conservar su sensibilidad a los antimicrobianos (7).



El origen de los aislados de *Pseudomonas aeruginosa* en la primocolonización suele ser ambiental, aunque se han demostrado situaciones en las que se producen transmisiones cruzadas entre pacientes y adquisición durante la estancia en el hospital. La aplicación de técnicas de microbiología molecular ha demostrado una gran variabilidad entre aislados, aunque también se ha observado la persistencia de los mismos genotipos en el ambiente familiar, muchos de ellos en zonas húmedas (baños, sumideros, etc.) (36). También se ha observado la existencia de determinadas cepas que se caracterizan por su carácter hipertransmisible y por asociarse a un mayor deterioro de la función pulmonar. Se han detectado en Alemania, Gran Bretaña, Canadá o Australia (27). Algunas de estas cepas hipertransmisibles se caracterizan, además, por una mayor resistencia a los antimicrobianos. La asistencia a campamentos y lugares de convivencia entre pacientes eleva el riesgo de adquisición de las cepas hipertransmisibles, mientras que la aplicación de protocolos de segregación reduce la transmisión de paciente a paciente y, por tanto, la posible primocolonización.

Conforme avanza el proceso de colonización, *Pseudomonas aeruginosa* genera gran cantidad de alginato y crece en biopelículas, dificultando el tratamiento con antimicrobianos y los procesos de defensa del hospedador, incluyendo la fagocitosis. Los cultivos son siempre positivos (**colonización crónica**), siendo casi imposible su erradicación. En estas condiciones, es fácil que se produzca una selección de clones específicos con mejor adaptación, muchos de ellos sin flagelos e inmóviles, con auxotrofías y perfiles variables de sensibilidad, que pueden persistir a lo largo de la vida del paciente con FQ, aún en los casos en los que se produce una falsa erradicación bajo tratamiento con antimicrobianos (37). Es en esta fase cuando, debido al estrés medioambiental y al crecimiento en biopelículas, es fácil que surjan variantes hipermutadores que acumulan mayor resistencia a los antimicrobianos y, por tanto, son más difíciles de erradicar (21,38). Durante la colonización crónica, se desarrolla una gran masa bacteriana en la superficie de la mucosa respiratoria, responsable en parte de las consecuencias patogénicas de la colonización (**patogénesis pasiva**), aunque también se liberan exotoxinas bacterianas capaces de alterar el epitelio respiratorio (**patogénesis activa**). En este período, la respuesta inmunológica es consistente con la colonización por *Pseudomonas aeruginosa* y suele producirse un deterioro de la función pulmonar (4,16).

Con la aplicación de técnicas moleculares se ha demostrado que a pesar de la persistencia clonal de *Pseudomonas aeruginosa* durante la colonización crónica se producen modificaciones importantes en su genoma debido a procesos de microevolución con acúmulo de mutaciones y alteración de genes necesarios para la colonización inicial, como los flagelares (36,39). Esta situación podría favorecerse por el carácter hipermutador asociado a los aislados de *Pseudomonas aeruginosa* en estos pacientes (21).

Las **exacerbaciones agudas** durante la colonización crónica por *Pseudomonas aeruginosa* se caracterizan por la aparición de signos clínicos de infección e incremento de los títulos de anticuerpos frente a este patógeno. Estas exacerbaciones suelen coincidir con aumentos de la masa bacteriana, objetivable en los cultivos microbiológicos, y con la emergencia de variantes antigénicas que normalmente disminuyen su carácter virulento para favorecer la persistencia (16,27).

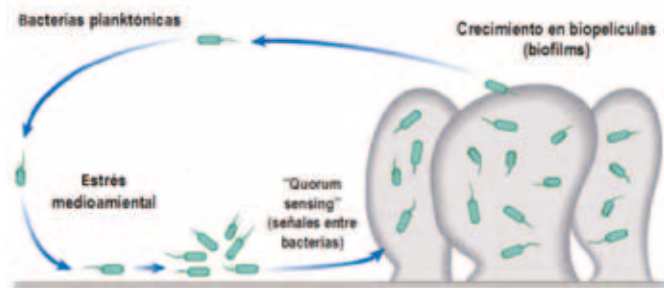
## FORMACIÓN DE BIOPELÍCULAS E HIPERMUTACIÓN

Durante la colonización crónica se produce una adaptación de los microorganismos a las condiciones microambientales hostiles de la mucosa respiratoria. *Pseudomonas aeruginosa*, para mejorar su capacidad de permanencia en el pulmón, genera una gran cantidad de exopolímero (alginato), que facilita la formación de una matriz compleja que recibe el nombre de biopelícula, en la que están presentes las células bacterianas, proteínas, ADN, productos procedentes de la lisis de las bacterias, y agua en un gran porcentaje (49). Por microscopía confocal se ha observado que forma unas estructuras similares a setas, entre las cuales se observan canales. Algunas de las bacterias de la matriz pueden liberarse y colonizar nuevas superficies. En la Figura 4 se incluye una representación esquemática del crecimiento en biopelícula.

El control de la formación de biopelículas y de algunos de los factores de virulencia está mediado por el estado de alta densidad de las células bacterianas y es comunicado entre las bacterias por moléculas específicas o "autoinductores"

regulados por un mecanismo conocido como *quorum sensing* (41,42). También, el alto inóculo bacteriano en un nicho en el que se producen modificaciones en la tensión de oxígeno, limitación de nutrientes y estrés medioambiental favorece la selección de mutantes resistentes, sobre todo en las cepas denominadas hipermutadoras (21,43). La hipermutación es un fenómeno demostrado en las poblaciones de *Pseudomonas aeruginosa* procedentes de pacientes con FQ, bronquiectasias y EPOC que facilita los fenómenos de adaptación a las condiciones adversas medioambientales y también el desarrollo de resistencia a los antimicrobianos (43,44). El carácter hipermutador en una población bacteriana se produce cuando la tasa de mutación espontánea es significativamente superior a la normal (de 100 a 1000 veces) y es debido a la alteración de genes que participan en los sistemas de edición durante la replicación del ADN (sistemas de reparación "mismatch" o MMR). El proceso de intensa adaptación genética por la acumulación de múltiples mutaciones favorece la persistencia a largo tiempo con alta resistencia a los antibióticos. También favorecería la adaptación a la respuesta del sistema inmune.

FIGURA 4



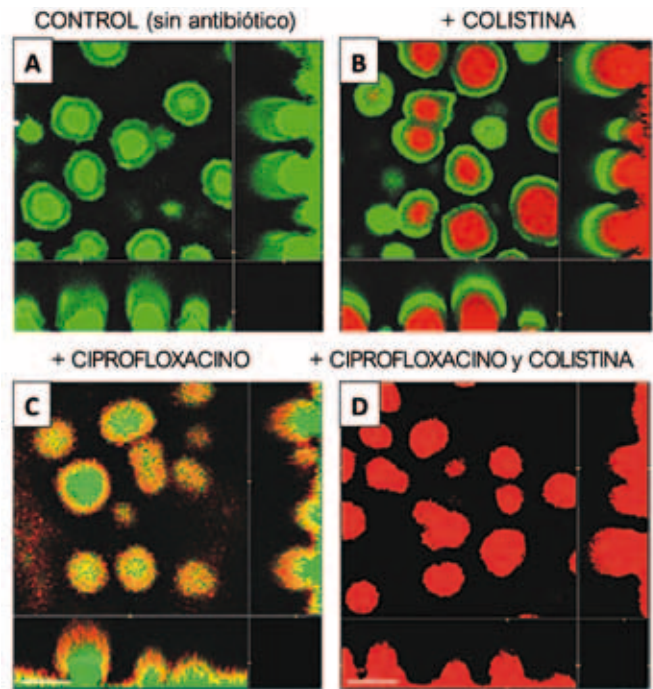
Representación esquemática del crecimiento de *Pseudomonas aeruginosa* en forma de biopelícula. Se observan bacterias adheridas (o sésiles) adquiriendo una forma típica de seta de la que se desprenden bacterias planctónicas que se liberan de la biopelícula y colonizan una superficie nueva.

### CONSECUENCIAS DEL CRECIMIENTO EN BIOPELÍCULAS E HIPERMUTACIÓN EN EL TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO EN EL PACIENTE CON FQ

Actualmente, con los modelos *in vitro* se ha demostrado una pérdida de actividad de algunos antimicrobianos antipseudomónicos cuando *Pseudomonas aeruginosa* está creciendo en biopelículas (45). Este hecho se produce de manera importante con los antibióticos betalactámicos, pero no afecta a otros como las fluoroquinolonas (levofloxacino y ciprofloxacino), los aminoglicósidos (tobramicina) y colistina. Asimismo, se ha comprobado que azitromicina, que carece de efecto antimicrobiano en bacterias planctónicas (en medios líquidos no adheridos a superficies), presenta actividad antimicrobiana sobre bacterias sésiles (crecimiento en biopelículas) además de su interferencia con los sistemas de señalización o *quorum sensing* que modulan la formación de la biopelícula (46).

También se ha constatado con técnicas de microscopía confocal y colorantes vitales que no todos los antimicrobianos son activos de igual forma sobre las bacterias en crecimiento en biopelículas. Tobramicina y ciprofloxacino actúan sobre las células metabólicamente más activas que se sitúan sobre la superficie de la biopelícula y que son responsables de la diseminación a nuevos lugares de colonización. Por el contrario, colistina ejerce más su acción sobre células metabólicamente más inactivas, que están en la parte central de la biopelícula y que son responsables de la persistencia de dicha biopelícula (47) (Fig. 5).

FIGURA 5



Fotografía tomada por microscopía confocal de un crecimiento de *Pseudomonas aeruginosa* en una biopelícula en A) ausencia de antibiótico y con B) colistina (actúa en el interior de la biopelícula), C) ciprofloxacino (actúa sobre las bacterias que se desprenden de la biopelícula) o D) colistina mas ciprofloxacino. Se ha utilizado un colorante vital, las células de color verde están vivas mientras que las de color rojo estarían muertas. Tomado de Ref. 47 con permiso de los autores.

Es importante el conocimiento de estas diferencias para establecer el tipo de tratamiento antimicrobiano y las posibles asociaciones que puedan beneficiar a los enfermos con FQ. Desde el punto de vista del tratamiento antimicrobiano, la consecuencia inmediata de la hipermutación es el desarrollo progresivo de resistencias a los antimicrobianos. Los mutantes resistentes serían fácilmente seleccionables bajo la acción de los antimicrobianos, sobre todo cuando se producen inóculos bacterianos elevados. En el caso de *Pseudomonas aeruginosa*, se generan fácilmente mutantes que son resistentes a las concentraciones clínicas de los antimicrobianos antipseudomónicos utilizados habitualmente. Se ha descrito la elevada frecuencia (43%) de cepas de *Pseudomonas aeruginosa* hipermutadoras en los enfermos con FQ, observándose en estos aislados un mayor porcentaje de cepas resistentes y resistencia múltiple (21).

El propio tratamiento antibiótico se considera un factor de estrés que favorece la selección y al aumento de la resistencia a los antimicrobianos, que una vez presentes aumentarían la posibilidad de generar mutantes resistentes a antibióticos adicionales. La acumulación de resistencias (multirresistencia) es un hecho habitual en la FQ y se produce con mayor facilidad en los pacientes con enfermedad avanzada e infección crónica. Este hecho añade dificultad a la erradicación de *Pseudomonas aeruginosa*, por lo que se insiste en que se debe tratar de evitar la colonización inicial por este microorganismo para impedir su progresión y la infección crónica, aunque se ha demostrado que el tratamiento antimicrobiano reduce los recuentos bacterianos y mejora la función respiratoria (48).

El carácter de infección crónica y la necesaria administración de antimicrobianos durante períodos prolongados (décadas en muchos casos), unida a la extraordinaria capacidad de *Pseudomonas aeruginosa* para desarrollar resistencias a cualquier antimicrobiano, determina la necesidad de considerar el desarrollo de multirresistencia a medio o largo plazo como una de las principales limitaciones para el control de la colonización crónica por este microorganismo, debido a que en estas condiciones, que dificultan el tratamiento con antimicrobianos y los procesos de fagocitosis por parte de las defensas del paciente con FQ, se produce una selección de clones con mejor adaptación. En este escenario, es necesaria la búsqueda y el empleo de nuevas estrategias contra *Pseudomonas aeruginosa*, como los inhibidores de *quorum sensing* y los inductores de la dispersión de la biopelícula (49). La propia estructura de la biopelícula y las características fisiológicas de los microorganismos que la forman (poblaciones heterogéneas con baja actividad metabólica) confieren un mecanismo de defensa a la acción de los antimicrobianos (50,51). Esta resistencia se produce por varios hechos diferentes: la barrera de difusión física y química, unida a la resistencia a la penetración de los antimicrobianos a través de la matriz de exopolisacáridos de la biopelícula; el lento crecimiento de las bacterias en las biopelículas debido a la limitación de nutrientes; y la activación de respuestas de estrés que provocan cambios en la fisiología de la bacteria y la aparición de mutantes resistentes.

## CONCLUSIONES

El árbol bronquial del paciente con FQ constituye un nicho ecológico favorable al sobrecrecimiento de los microorganismos. El proceso de inflamación inicial, mediado en parte como consecuencia de las mutaciones en el gen *CFTR*, tiende a exacerbarse por la presencia de los microorganismos que terminan por colonizar de forma crónica la superficie mucosa, ejerciendo un claro deterioro de la función pulmonar. El modelo mejor estudiado es el de *Pseudomonas aeruginosa*, que además presenta una gran capacidad para formar biopelículas y resistir la acción de los antimicrobianos. En estas condiciones, favorecidas por los procesos de hipermutación, los antimicrobianos tienen una actividad variable focalizada, según los diferentes compuestos en distintos lugares de las biopelículas. Este hecho debe tenerse en cuenta en el diseño de estrategias de tratamiento antimicrobiano.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ratjen F, Döring G. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2003;361(9358):681-9.
2. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2009;373(9678):1891-904.
3. Cantón R, del Campo R. Cystic fibrosis: deciphering the complexity. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16(7):793-7.
4. Cantón R, Cobos N, de Gracia J, Baquero F, Honorato J, Gartner S, et al; Spanish Consensus Group for Antimicrobial Therapy in the Cystic Fibrosis Patient. Antimicrobial therapy for

- pulmonary pathogenic colonisation and infection by *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients. *Clin Microbiol Infect.* 2005;11(9):690-703.
5. Sly PD, Brennan S, Gangell C, de Klerk N, Murray C, Mott L, et al; Australian Respiratory Early Surveillance Team for Cystic Fibrosis (AREST-CF). Lung disease at diagnosis in infants with cystic fibrosis detected by newborn screening. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(2):146-52.
  6. Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(8):918-51.
  7. Burns JL, Gibson RL, McNamara S, Yim D, Emerson J, Rosenfeld M, et al. Longitudinal assessment of *Pseudomonas aeruginosa* in young children with cystic fibrosis. *J Infect Dis.* 2001;183(3):444-52.
  8. Rubin BK. CFTR is a modulator of airway inflammation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2007;292(2):L381-2.
  9. Brennan S. Innate immune activation and cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev.* 2008;9(4):271-9.
  10. Buchanan PJ, Ernst RK, Elborn JS, Schock B. Role of CFTR, *Pseudomonas aeruginosa* and Toll-like receptors in cystic fibrosis lung inflammation. *Biochem Soc Trans.* 2009;37(Pt 4):863-7.
  11. Jacquot J, Tabary O, Le Rouzic P, Clement A. Airway epithelial cell inflammatory signaling in cystic fibrosis. *Int J Biochem Cell Biol.* 2008;40(9):1703-15.
  12. Jacquot J, Tabary O, Clement A. Hyperinflammation in airways of cystic fibrosis patients: what's new? *Expert Rev Mol Diagn.* 2008;8(4):359-63.
  13. Sagel SD, Chmiel JF, Konstan MW. Sputum biomarkers of inflammation in cystic fibrosis lung disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2007;4(4):406-17.
  14. Elizur A, Cannon CL, Ferkol TW. Airway inflammation in cystic fibrosis. *Chest.* 2008;133(2):489-95.
  15. Smith JJ, Travis SM, Greenberg EP, Welsh MJ. Cystic fibrosis airway epithelia fail to kill bacteria because of abnormal airway surface fluid. *Cell.* 1996;85(2):229-36.
  16. Lyczak JB, Cannon CL, Pier GB. Lung infections associated with cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev.* 2002;15(2):194-222.
  17. Creagh EM, O'Neill LA. TLRs, NLRs and RLRs: a trinity of pathogen sensors that co-operate in innate immunity. *Trends Immunol.* 2006;27(8):352-7.
  18. del Fresno C, Gómez-Piña V, Lores V, Soares-Schanoski A, Fernández-Ruiz I, Rojo B, et al. Monocytes from cystic fibrosis patients are locked in an LPS tolerance state: down-regulation of TREM-1 as putative underlying mechanism. *PLoS One.* 2008;3(7):e2667.
  19. Schober M, Jahn D. Anaerobic physiology of *Pseudomonas aeruginosa* in the cystic fibrosis lung. *Int J Med Microbiol.* 2010;300(8):549-56.
  20. Hogardt M, Heesemann J. Adaptation of *Pseudomonas aeruginosa* during persistence in the cystic fibrosis lung. *Int J Med Microbiol.* 2010;300:557-62.
  21. Oliver A, Cantón R, Campo P, Baquero F, Blázquez J. High frequency of hypermutable *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis lung infection. *Science.* 2000;288(5469):1251-4.
  22. Prober CG. The impact of respiratory viral infections in patients with cystic fibrosis. *Clin Rev Allergy.* 1991;9(1-2):87-102.
  23. van Ewijk BE, van der Zalm MM, Wolfs TF, van der Ent CK. Viral respiratory infections in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2005;4 Suppl 2:31-6.
  24. del Campo R, Morosini MI, de la Pedrosa EG, Fenoll A, Muñoz-Almagro C, Mâiz L, et al. Spanish Pneumococcal Infection Study Network. Population structure, antimicrobial resistance, and mutation frequencies of *Streptococcus pneumoniae* isolates from cystic fibrosis patients. *J Clin Microbiol.* 2005;43(5):2207-14.
  25. Sawicki GS, Rasouliyan L, Ren CL. The impact of MRSA on lung function in patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179(8):734-5.
  26. Hauser AR, Jain M, Bar-Meir M, McColley SA. Clinical significance of microbial infection and adaptation in cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev.* 2011;24(1):29-70.
  27. Lipuma JJ. The changing microbial epidemiology in cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23(2):299-323.
  28. Valdezate S, Vindel A, Maiz L, Baquero F, Escobar H, Cantón R. Persistence and variability of *Stenotrophomonas maltophilia* in cystic fibrosis patients, Madrid, 1991-1998. *Emerg Infect Dis.* 2001;7(1):113-22.
  29. Román F, Cantón R, Pérez-Vázquez M, Baquero F, Campos J. Dynamics of long-term colonization of respiratory tract by *Haemophilus influenzae* in cystic fibrosis patients shows a marked increase in hypermutable strains. *J Clin Microbiol.* 2004;42(4):1450-9.
  30. de Vrankrijker AM, Wolfs TF, van der Ent CK. Challenging and emerging pathogens in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev.* 2010;11(4):246-54.
  31. Bittar F, Rolain JM. Detection and accurate identification of new or emerging bacteria in cystic fibrosis patients. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16(7):809-20.
  32. Oliver A, Alarcón T, Caballero E, Cantón R. Microbiological diagnosis of bronchopulmonary colonization-infection in cystic fibrosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009;27(2):89-104.
  33. Tunney MM, Field TR, Moriarty TF, Patrick S, Doering G, Muhlebach MS, et al. Detection of anaerobic bacteria in high numbers in sputum from patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(9):995-1001.
  34. Zemanick ET, Sagel SD, Harris JK. The airway microbiome in cystic fibrosis and implications for treatment. *Curr Opin Pediatr.* 2011;23(3):319-24.
  35. Montes-Cano MA, de la Horra C, Dapena FJ, Mateos I, Friaiza V, Respaldiza N, et al. Dynamic colonisation by different *Pneumocystis jirovecii* genotypes in cystic fibrosis patients. *Clin Microbiol Infect.* 2007;13(10):1008-11.
  36. Schelstraete P, Van Daele S, De Boeck K, Proesmans M, Lebecque P, Leclercq-Foucart J, et al. *Pseudomonas aeruginosa* in the home environment of newly infected cystic fibrosis patients. *Eur Respir J.* 2008;31(4):822-9.
  37. Smith EE, Buckley DG, Wu Z, Saenphimmachak C, Hoffman LR, D'Argenio DA, et al. Genetic adaptation by *Pseudomonas aeruginosa* to the airways of cystic fibrosis patients. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(22):8487-92.
  38. García-Castillo M, del Campo R, Baquero F, Morosini MI, Turrientes MC, Zamora J, et al. Stationary biofilm growth normalizes mutation frequencies and mutant prevention concentrations in *Pseudomonas aeruginosa* from cystic fibrosis patients. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(5):704-11.
  39. Nguyen D, Singh PK. Evolving stealth: genetic adaptation of *Pseudomonas aeruginosa* during cystic fibrosis infections. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(22):8305-6.
  40. Branda SS, Vik S, Friedman L, Kolter R. Biofilms: the matrix revisited. *Trends Microbiol.* 2005;13(1):20-6.
  41. Costerton JW, Montanaro L, Arciola CR. Bacterial communications in implant infections: a target for an intelligence war. *Int J Artif Organs.* 2007;30(9):757-63.
  42. Bjarnsholt T, Jensen PØ, Jakobsen TH, Phipps R, Nielsen AK, Rybtke MT, et al; Scandinavian Cystic Fibrosis Study Consortium. Quorum sensing and virulence of *Pseudomonas aeruginosa* during lung infection of cystic fibrosis patients. *PLoS One.* 2010;5(4):e10115.
  43. Maciá MD, Blanquer D, Togores B, Sauleda J, Pérez JL, Oliver A. Hypermutation is a key factor in development of multiple-antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa* strains causing chronic lung infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(8):3382-6.
  44. Blázquez J. Hypermutation as a factor contributing to the acquisition of antimicrobial resistance. *Clin Infect Dis.* 2003;37(9):1201-9.
  45. Moskowitz SM, Foster JM, Emerson JC, Gibson RL, Burns JL. Use of *Pseudomonas* biofilm susceptibilities to assign simulated antibiotic regimens for cystic fibrosis airway infection. *J Antimicrob Chemother.* 2005;56(5):879-86.
  46. Murray TS, Egan M, Kazmierczak BI. *Pseudomonas aeruginosa* chronic colonization in cystic fibrosis patients. *Curr Opin Pediatr.* 2007;19(1):83-8.
  47. Høiby N, Bjarnsholt T, Givskov M, Molin S, Ciofu O. Antibiotic resistance of bacterial biofilms. *Int J Antimicrob Agents.* 2010;35(4):322-32.
  48. Bilton D, Henig N, Morrissey B, Gottfried M. Addition of inhaled tobramycin to ciprofloxacin for acute exacerbations of *Pseudomonas aeruginosa* infection in adult bronchiectasis. *Chest.* 2006;130(5):1503-10.
  49. Rybtke MT, Jensen PØ, Høiby N, Givskov M, Tolker-Nielsen T, Bjarnsholt T. The implication of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms in infections. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2011;10(2):141-57.
  50. Donlan RM, Costerton JW. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clin Microbiol Rev.* 2002;15(2):167-93.
  51. Fux CA, Stoodley P, Hall-Stoodley L, Costerton JW. Bacterial biofilms: a diagnostic and therapeutic challenge. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2003;1(4):667-83.

SECCIÓN IV

# Diagnóstico y seguimiento de la fibrosis quística

## Capítulo 8

---

# DIAGNÓSTICO

---

### **Carlos Vázquez Cordero**

Unidad de Fibrosis Quística Pediátrica y de Adultos  
Hospital de Cruces. Baracaldo. Vizcaya

### **Félix Baranda García**

Unidad de Fibrosis Quística Pediátrica y de Adultos  
Hospital de Cruces. Baracaldo. Vizcaya

## INTRODUCCIÓN

La Fibrosis Quística (FQ) es la enfermedad hereditaria autosómica recesiva que amenaza la vida más frecuente en las poblaciones de ascendencia europea, con una incidencia que oscila generalmente entre 1/2.000 y 1/6.000 recién nacidos vivos. En España se dispone de datos procedentes de varias Comunidades Autónomas, en las que existe desde hace años un programa de cribado neonatal de la FQ. La incidencia encontrada ha sido de 1/4.500 en Castilla y León (1) y de 1/5.000 a lo largo de 7 años, con más de 537.000 recién nacidos cribados, en Cataluña (2). Las manifestaciones más frecuentes de la enfermedad son la insuficiencia pancreática exocrina en alrededor del 85-90% de los casos, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave característica, que se desarrolla con el tiempo en casi todos los casos, la azoospermia obstructiva por anomalías anatómicas en el tracto urogenital en la casi totalidad de los varones, y altas concentraciones de cloro y sodio en el sudor en más del 98% de los casos. La presentación clínica es muy variable: desde la clásica grave con síntomas malabsortivos y respiratorios crónicos desde poco después del nacimiento, a la atípica o mono sintomática: esterilidad, síntomas debidos a las pérdidas excesivas de sal por el sudor, o poliposis nasal y sinusitis (3). Desde hace casi 50 años (4), se dispone de un método de realización de test del sudor, que posee un alto grado de fiabilidad en la discriminación de las poblaciones normal y FQ: el test cuantitativo de iontoforesis con pilocarpina o QPIT. Los criterios clásicos de diagnóstico de la enfermedad son: la constatación de una concentración de cloro en el sudor, mediante QPIT, superior a 60 mmol/L, junto con uno o más de los siguientes rasgos: insuficiencia pancreática exocrina, enfermedad pulmonar sugestiva, o historia de FQ en hermanos o primos hermanos (3).

En 1989, el gen FQ fue identificado y clonado (5). Está localizado en el brazo largo del cromosoma 7. Consta de 250 kb, distribuidos en 27 exones, y codifica una glicoproteína transmembrana de 1.480 aminoácidos, que funciona como un canal de cloro regulado por el AMPc, y fue denominada “regulador de la conductancia transmembrana FQ” o CFTR. La clonación del gen FQ inauguró una nueva era, en la que es posible la confirmación del diagnóstico, en la gran mayoría de los pacientes, mediante el hallazgo de mutaciones en ambas copias de su gen FQ o gen *CFTR*. Por otra parte, la descripción de anomalías características del transporte iónico a nivel del epitelio respiratorio (6) facilitó el desarrollo de métodos, potencialmente de utilidad clínica en el diagnóstico, mediante el estudio *in vivo* de las características bioeléctricas del epitelio nasal (7).

Los clínicos responsables de los afectados sabemos que el diagnóstico de la FQ no siempre es sencillo, por más que sea evidente en la mayoría de los casos. En un 8% de los casos en Norteamérica el diagnóstico se realiza más allá de los 10 años de edad. Que siga siendo un tema de actualidad lo prueban, tanto la publicación en 1998 de las conclusiones de una Conferencia de Consenso sobre este tema, patrocinada por la *Cystic Fibrosis Foundation* (CFF) de los EE.UU. (8), como la publicación en 2001 de una clasificación por la OMS de la “Fibrosis Quística y trastornos relacionados” (9), y recientemente la publicación de un Consenso de la *European Cystic Fibrosis Society* (10) y en 2008 un nuevo Consenso de la CFF (11). Alguno de los factores que continúan suscitando el interés son la persistente ocurrencia de errores diagnósticos, tanto por una metodología inadecuada del test del sudor, como por la existencia ocasional, incluso con metodología adecuada, de “falsos negativos” y “falsos positivos”; y también se han hecho evidentes las limitaciones del estudio genético. Pese a la descripción de más de 1.800 “mutaciones causantes de enfermedad” diferentes en el gen *CFTR* – cuyo análisis permite catalogar la gran mayoría de los alelos mutantes –, incluso la secuenciación completa de la región codificante del gen, no permite la identificación de ambas mutaciones responsables de la enfermedad en una fracción de los pacientes. Más aún, incluso con ambas mutaciones del gen FQ identificadas, la incertidumbre sobre las consecuencias funcionales de muchas de ellas, y su variable correlación con el fenotipo, la progresiva elucidación de la base genética y funcional de los pacientes cuyas manifestaciones ocupan el extremo leve-atípico del fenotipo FQ, así como el reconocimiento del papel del gen *CFTR* en otras patologías distintas a la FQ clásica, como las bronquiectasias diseminadas (12), agenesia congénita bilateral de vasos deferentes (ACBVD) (13), la aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) (14), y la pancreatitis crónica (15, 16), contribuyen a que el diagnóstico de la FQ siga siendo un tema apasionante, y a veces polémico.

El Consenso de 1998 de la CFF estableció (8) que el diagnóstico de la FQ se debía basar en la presencia de uno o más de lo siguiente (Tabla 1): uno o más rasgos fenotípicos consistentes con FQ, o historia de la enfermedad en hermanos o primos hermanos, o un test de cribado neonatal positivo (elevación de los niveles séricos de tripsinógeno inmunorreactivo), junto con pruebas de laboratorio que indicaran “disfunción del CFTR”, documentada por cualquiera de lo siguiente: concentración de cloro en el sudor elevada, identificación de mutaciones causantes de enfermedad en ambas copias del gen *CFTR*, o alteraciones características en el transporte iónico a través del epitelio nasal. Los rasgos fenotípicos consistentes con FQ eran cualquiera de los siguientes, solos o en combinación: 1) enfermedad sinopulmonar crónica sugestiva; 2) alteraciones características gastrointestinales y nutricionales; 3) síndromes debidos a las pérdidas excesivas de sal por el sudor; y 4) ACBVD en los varones.

**Tabla 1** Criterios diagnósticos de la FQ (Consenso CFF)

Uno o más rasgos fenotípicos característicos	o historia de FQ en un hermano o primo hermano
	o cribado neonatal positivo (TIR)
Y evidencia de disfunción del CFTR mediante uno o más de lo siguiente	Concentración de Cl en sudor elevada en 2 ocasiones
	Presencia de 2 mutaciones causantes de enfermedad
	PD nasal anormal

Algunas de las conclusiones del Consenso fueron desde el principio objeto de controversia, por ejemplo, diagnosticar de FQ a un adulto, por otra parte sano, cuyo motivo de consulta es la infertilidad, o – vista la variable relación

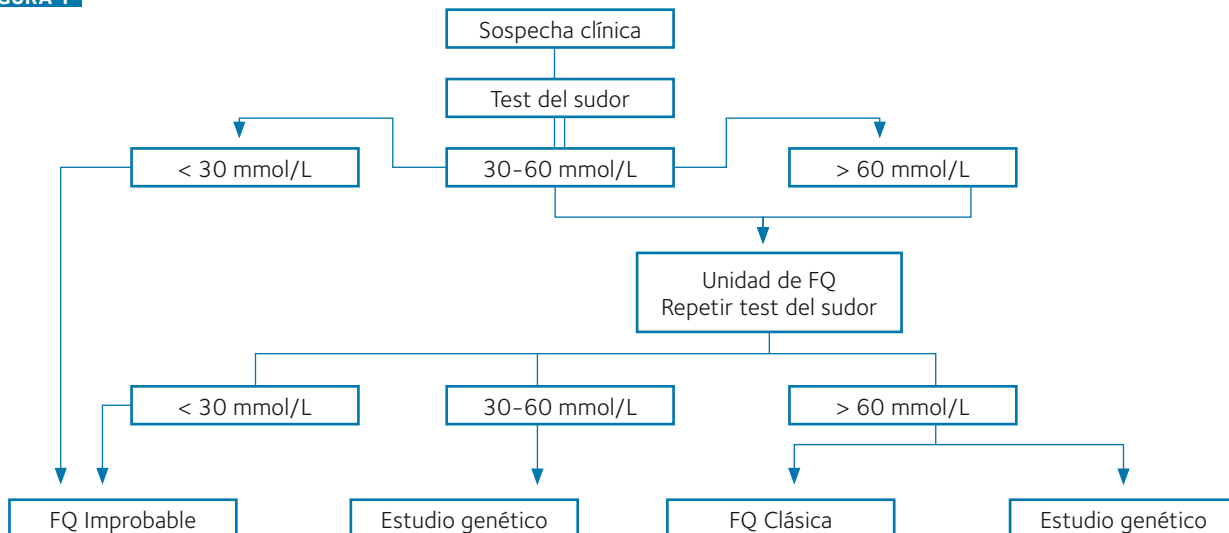
del genotipo con el fenotipo - los diagnósticos basados en los resultados del cribado neonatal en lactantes sin síntomas característicos de la enfermedad, o bien considerar evidencia clínica suficiente de la enfermedad la presencia de síntomas de vías aéreas superiores únicamente. En 2001, un grupo de expertos de la OMS y la *European Cystic Fibrosis Society* (9) proponen una nueva clasificación para la "fibrosis quística y trastornos relacionados", para que fueran codificados en la undécima edición de la *International Classification of Diseases* (ICD-11), publicada por la OMS. La propuesta se basa en que la clasificación, ya que es una herramienta para los clínicos, se debe hacer principalmente sobre una base clínica, y no de laboratorio, y recoge las incertidumbres de nuestro conocimiento actual sobre el *CFTR* y su disfunción, y el juicio de que cuando la afectación clínica se reduce a un solo órgano, por ejemplo, en casos de ACBVD, pancreatitis, o ABPA de manera aislada, es mejor restringir la etiqueta diagnóstica "fibrosis quística". El documento acordó que bajo el título de "fibrosis quística y trastornos relacionados" figurara un listado con las siguientes entidades -cuyos límites precisos no detalla-:

- Fibrosis Quística clásica con insuficiencia pancreática (IP).
- Fibrosis Quística clásica con suficiencia pancreática (SP).
- Fibrosis Quística atípica.
- Fibrosis Quística especificada de otra forma.
- Fibrosis Quística no especificada de otra forma.
- Azoospermia obstructiva aislada.
- Pancreatitis crónica\*.
- Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA)\*.
- Bronquiectasias diseminadas\*.
- Panbronquiolitis difusa\*.
- Colangitis esclerosante\*.
- Hipertripsinemia neonatal\*.

(\* = con al menos una mutación identificada en el gen *CFTR*).

Los cambios conceptuales respecto a las Conclusiones del Consenso de la CFF fueron desarrollados en el reciente Consenso Europeo de 2006 (10), que coloca de nuevo la clínica y el test del sudor en el centro del diagnóstico de la FQ; y propone unos algoritmos sobre la metodología diagnóstica a seguir, partiendo del resultado del test del sudor (Fig. 1) a ser utilizado en todos los casos, salvo en el del cribado neonatal, en el que se propone otro algoritmo, que parte del resultado del estudio genético (Fig. 2).

**FIGURA 1**



Algoritmo diagnóstico partiendo del test del sudor en pacientes con sospecha clínica de fibrosis quística. Consenso Europeo 2006. Modificado de Ref. 11.



Las Tablas 2 y 3 muestran la propuesta del Consenso de 2006 de diagnosticar “fibrosis quística clásica” en presencia de al menos una manifestación fenotípica, junto con una concentración de cloro en el sudor  $\geq 60$  mmol/L, y “fibrosis quística no clásica o atípica” en presencia de un test del sudor “dudoso” (definido por una concentración de cloro en el sudor de 30–60 mmol/L), o incluso “normal” (cloro  $< 30$  mmol/L), junto con la presencia de 2 mutaciones causantes de enfermedad y/o un PD nasal alterado.

Tabla 2

## Criterios diagnósticos de la FQ (Consenso ECFS 2006)

FQ Clásica o Típica	
$\geq 1$ característica fenotípica + Cl sudor $\geq 60$ mmol/L	Enfermedad sinopulmonar crónica Alteraciones digestivas y nutricionales Síndromes pierde-sal Agenesia congénita bilateral de vasos deferentes
Otras características	Generalmente 2 mutaciones identificadas Suficiencia o insuficiencia pancreática Evolución clínica variable

Tabla 3

## Criterios diagnósticos de la FQ (Consenso ECFS 2006)

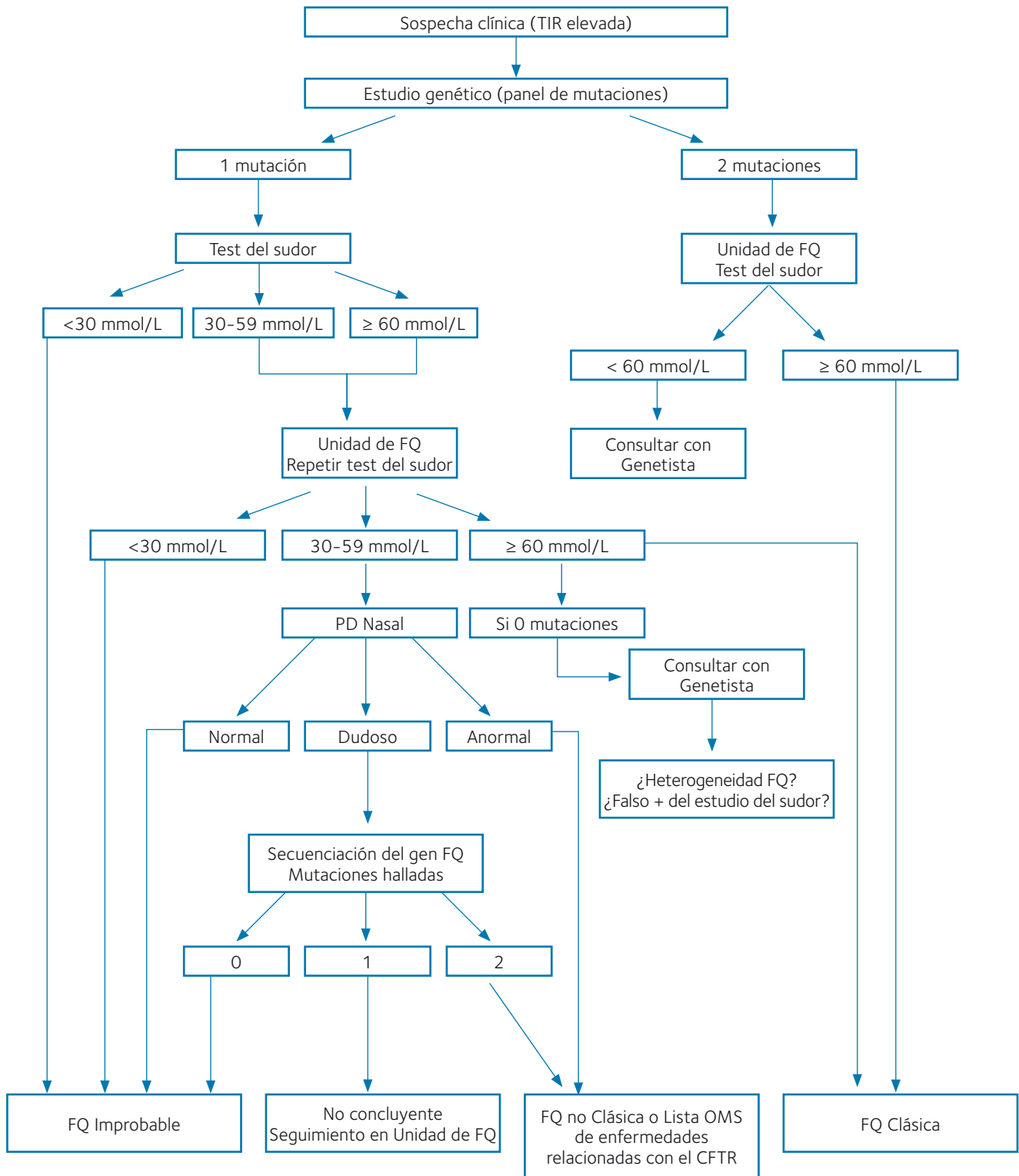
FQ no Clásica o Atípica	
$\geq 1$ característica fenotípica + Cl sudor “dudoso” (30–60 mmol/L) o “normal” ( $< 30$ mmol/L) + 2 mutaciones en el gen <i>CFTR</i> identificadas y/o PD nasal alterado	
Otras características	Suficiencia pancreática Afectación pulmonar leve Afectación de uno o más órganos

PD=diferencia potencial.

El Consenso de 2006, declara que “para algunos pacientes con FQ no clásica y afectación de un solo órgano, puede ser más apropiado utilizar una etiqueta diagnóstica atenuativa según la propuesta de la clasificación de la OMS de trastornos relacionados con la FQ”.

La Fig.1 representa de manera simplificada el primero de los algoritmos diagnósticos que propone el Consenso 2006. Hace notar que existen 3 situaciones en la práctica clínica en la que se puede plantear el diagnóstico de FQ. En primer lugar, la sospecha clínica por los síntomas del paciente, o bien la historia familiar de FQ en un hermano -en ambos casos, se debe utilizar el algoritmo de la Fig. 1, que parte del resultado del test del sudor-. Finalmente, el diagnóstico se puede suscitar en el contexto del cribado neonatal, en cuyo caso se propone otro algoritmo (Fig. 2), que partiendo de una elevación de los valores de tripsinógeno inmunorreactivo sérico, continúa con la realización de un estudio genético que, mediante el estudio de un panel de mutaciones, tenga capacidad para la detección de al menos el 80% de los alelos mutantes en la población a la que pertenece el paciente. Se recalca que ni el estudio genético ni el PD nasal tienen la sensibilidad ni la especificidad del test del sudor para el diagnóstico de la FQ, y recuerda que aunque se identifiquen 2 mutaciones, el impacto clínico de muchas de las mutaciones raras es poco conocido, e incluso algunas pueden no ser auténticas mutaciones, y muy pocas unidades poseen la experiencia suficiente como para otorgar relevancia diagnóstica a las determinaciones del PD nasal de manera aislada. Cuando el test del sudor realizado en la Unidad de FQ confirma que la concentración de cloro es mayor de 60 mmol/L, se efectúa el diagnóstico de FQ clásica, siendo conveniente, aunque no necesario para la confirmación del diagnóstico, la caracterización de las mutaciones del gen *CFTR*.

FIGURA 2



Algoritmo diagnóstico partiendo del estudio genético a utilizar en los programas de cribado neonatal de fibrosis quística. Consenso Europeo 2006. Modificado de Ref. 11.

El Consenso 2006 considera que las concentraciones de cloro en sudor de 30–59 mmol/L son dudosas y propone someter a todos estos pacientes a un protocolo que sigue con la realización de una prueba genética (estudio de un panel de mutaciones mediante PCR, usando un kit comercial). Si este estudio no detecta ninguna mutación, recomienda considerar diagnósticos alternativos. Si se detectan ambas mutaciones, se puede realizar el diagnóstico de FQ no clásica o atípica, o alternativamente elegir una de las entidades relacionadas con la FQ en la lista de la clasificación OMS. Si la prueba genética detecta una mutación, propone que se realice un rastreo completo de toda la región codificante del gen *CFTR* y sus regiones intrónicas limítrofes, así como la realización de un PD nasal. Con el hallazgo de la segunda mutación o un resultado anormal del PD nasal, se podría diagnosticar FQ atípica o entidad relacionada con la FQ (lista OMS), y un resultado negativo de ambos estudios haría replantearse el diagnóstico. El Consenso de la CFF de 2008 (11), señala que el límite de 30 mmol/L es apropiado para lactantes (especialmente en los de menos de 6 meses), pero en el resto de la población infantil es aconsejable elevar el límite normal de la concentración de cloro en el sudor hasta los 39 mmol/L, lo que concuerda con la opinión de los autores.

Otra aportación del Consenso 2006 que nos parece valiosa es que divide las posibles manifestaciones clínicas de la enfermedad entre “altamente sugestivas” y “menos específicas”. Entre las manifestaciones digestivas y nutricionales considera altamente sugestivas el íleo meconial y la insuficiencia pancreática exocrina en niños; y menos específicas, el retraso en el desarrollo pondero-estatural, la hipoproteinemia, anemia, edemas, la deficiencia de vitaminas liposolubles, el síndrome de obstrucción intestinal distal, prolapso rectal, cirrosis biliar, hipertensión portal, colelitiasis en niños, insuficiencia pancreática exocrina en adultos y pancreatitis recurrente. Entre las manifestaciones sinopulmonares son altamente sugestivas la infección bronquial persistente con *Pseudomonas aeruginosa* mucoide, la infección bronquial persistente con el complejo *Burkholderia cepacia* y los pólipos nasales en niños; y son menos específicas la infección bronquial persistente con *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* no mucoide, *Achromobacter xylosoxidans*, o *Haemophilus influenzae*, los cambios radiológicos de bronquiectasias, infiltrados, atelectasias, hiperinsuflación, hemoptisis asociada a enfermedad pulmonar difusa, tos productiva crónica, ABPA, pólipos nasales en el adulto y pansinusitis crónica. Otras manifestaciones altamente sugestivas son la alcalosis hipoclorémica en ausencia de vómitos y la ACBVD; y menos específicas, las acropaquias, osteopenia-osteoporosis en pacientes menores de 40 años y lo que denominan “diabetes atípica”.

## EL TEST DEL SUDOR

El único test del sudor aceptable para la confirmación del diagnóstico es el test cuantitativo de iontoforesis con pilocarpina o QPIT, entendiéndose por tal el realizado por personal experto, con estimulación de la sudoración mediante iontoforesis con pilocarpina, recogida de la muestra mediante uno de dos únicos procedimientos validados: papel de filtro o gasa prepesada, según la descripción originaria de Gibson y Cooke (4), o bien el método “Macroduct”, que utiliza un disco cóncavo y tubo espiral de plástico para la recogida del sudor (17,18). En ambos casos se debe analizar en el laboratorio la muestra, determinándose la concentración de cloro en un cloridómetro para micromuestras mediante “coulometría”, esto es la titulación del cloruro de plata que se forma ante la exposición de un electrodo de plata a una solución que contiene cloro, y si es posible, también la de sodio mediante un fotómetro de llama, no siendo aceptable el analizar únicamente *in situ* la conductividad eléctrica del sudor, en el caso del método Macroduct. La muestra mínima de sudor a analizar debe ser de 75 mg con el método de Gibson y Cooke y de 15 µL con el Macroduct. Esta cantidad debe obtenerse en media hora de recogida, pues su prolongación, para aumentar el tamaño de la muestra, se asocia al riesgo de falsos negativos, por proceder de glándulas estimuladas subóptimamente. Otros métodos utilizados en los Laboratorios de Bioquímica para determinar la concentración de cloro, como los colorimétricos, o la potenciometría indirecta, aunque muy precisos en otros fluidos corporales, no están adecuadamente validados para los análisis de muestras de sudor (*Le Gryss V*, comunicación personal). La constatación en dos muestras de concentraciones de cloro en el sudor superiores a 60 mmol/L es consistente con FQ. Es raro en lactantes sin FQ encontrar concentraciones de cloro entre 40 y 59 mmol/L. A esta edad, 40 mmol/L representa 3 desviaciones estándar por encima de la media. Las concentraciones de cloro en el sudor en la población no FQ aumentan ligeramente con la edad.

No obstante, el límite de 60 mmol/L, en nuestra experiencia es por lo general adecuado, incluso en adultos. De 1 a 2% de los pacientes con FQ pueden tener concentraciones de cloro en sudor repetidamente dudosas o normales. Se ha observado la alta prevalencia de tales determinaciones en pacientes con FQ portadores de la mutación 3849 + 10 kb C > T, que a nivel mundial representa el 0,2% de las mutaciones FQ. Falsos negativos en el test del sudor se pueden dar también en pacientes con edema. Se ha señalado la posibilidad de falsos positivos -generalmente basados en muy escaso número de observaciones- en una serie de entidades, cuyas manifestaciones son muy diferentes a las de la FQ, no suponiendo habitualmente ningún problema diagnóstico (17). La gran mayoría de las causas de falsos negativos y positivos en el test del sudor son metodológicas. La contaminación de la muestra, especialmente en niños con piel atópica, por no seguir meticulosamente el protocolo de lavado, limpieza y secado de la piel, antes y después de la iontoforesis, la utilización de otros métodos para la recogida del sudor, solo aceptables como *screening*, o el análisis únicamente de la conductividad eléctrica del sudor y/o de la concentración de sodio, son frecuentes fuentes de error. La conductividad eléctrica del sudor tiene un sesgo positivo variable con la concentración de cloro, y se correlaciona mejor con la suma de las concentraciones de sodio y potasio. Por tanto, solo debe utilizarse como *screening*. Se recomienda determinar siempre la concentración de cloro si la conductividad supera los 50 mmol/L (17). Una nueva edición de la Guía Norteamericana sobre el test del sudor ha sido publicada recientemente (19). Se ha comercializado hace pocos años un nuevo equipo que permite realizar en un tiempo la recogida y análisis de la conductividad, incluso en muestras diminutas de sudor, permitiendo su uso en neonatos (Nanoduct®), comunicándose una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de la FQ en un estudio limitado (20). Sin embargo, la información disponible no acredita que tenga la suficiente fiabilidad como para constituir una alternativa al QPIT (21).

## GENOTIPO Y SU CORRELACIÓN CON EL FENOTIPO

Hasta la fecha, han sido detectadas más de 1.800 mutaciones en el gen *CFTR*. La primera en ser identificada fue F508del, en el exón 10, y causa la pérdida de una fenilalanina en el primer pliegue ligador de nucleótidos del *CFTR* (NBF), lo que resulta en un defecto en el procesado de la proteína, que es retenida en el retículo endoplásmico o aparato de Golgi, sin que alcance en su forma madura glicosilada su localización normal en la membrana celular. Es con mucho la más prevalente en todas las poblaciones (media mundial 68%), salvo en los judíos Ashkenazi, y representa algo más del 60% de las mutaciones de los pacientes vistos en nuestro hospital. La mayoría de las otras mutaciones es rara. Existen acusadas diferencias en su distribución entre los distintos grupos étnicos (22,23).

Según el Consenso, el hallazgo de dos mutaciones "causantes de enfermedad" permite realizar el diagnóstico, incluso en presencia de un test del sudor normal. Los criterios para que una mutación sea considerada causante de enfermedad, y no un polimorfismo, son enumerados (5,11), e información sobre tales mutaciones la suministra a través de Internet el Consorcio Internacional para el Análisis Genético de la FQ (<http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>). Debe existir evidencia suficiente de que tal mutación, real o presumiblemente, determina la ausencia del *CFTR* maduro en la membrana apical de la célula epitelial, o un compromiso grave de su función conductora; o bien, en caso de consistir en un cambio simple en la secuencia de aminoácidos, se debe constatar su ausencia en, al menos, 100 cromosomas sanos (identificados en portadores obligados de FQ).

Existen varios kits comerciales que permiten detectar la presencia de un panel de mutaciones, que a su vez representan diferentes fracciones de los cromosomas FQ en las distintas poblaciones. Uno de los más difundidos, y que utilizamos en nuestro Hospital, es el PCR-OLA o test de Perkin-Elmer, que permite detectar, utilizando la técnica de PCR, 33 mutaciones de forma sencilla y relativamente asequible. Han sido publicadas guías para los laboratorios que realizan estudios genéticos de FQ (24), tanto respecto a las estrategias generales como sobre los procedimientos técnicos, emisión de informes, nomenclatura de las mutaciones y procedimientos de control de calidad y seguridad para evitar errores.

A lo largo de los años se ha acumulado abundante información sobre la correlación genotipo-fenotipo, y la repercusión funcional a nivel ARNm, proteína y de transporte iónico de algunas de las mutaciones más frecuentes (25).

El intento de identificación de ambas mutaciones es aconsejable, incluso en pacientes con diagnóstico claro mediante la clínica, y test del sudor para: ratificar el diagnóstico, disponer de esta información para el análisis genético de los miembros de las familias que estén interesados, el diagnóstico prenatal, la predicción de algunos rasgos fenotípicos, sobre todo el estatus pancreático, y la clasificación de los pacientes con vistas a estudios de investigación (8). Sin embargo, es importante recalcar que para muchas de las mutaciones descritas, especialmente las *mis-sense*, no existe información suficiente sobre su repercusión funcional, de forma que en presencia de mutaciones raras de este tipo se requiere cautela antes de concluir que constituyen la base molecular de unas determinadas manifestaciones clínicas, si el test del sudor y/o -eventualmente- el PD nasal no son característicos de FQ (26).

El genotipo *CFTR* tiene una fuerte correlación con la presencia (IP) o ausencia (SP) de insuficiencia pancreática clínica. Las mutaciones asociadas a IP (ejemplo F508del o G542X), son denominadas "graves", y las asociadas a SP "leves" (ejemplo R117H o P205S) respecto a este rasgo fenotípico. La hipótesis original de que el rasgo IP era recesivo, necesiándose dos mutaciones graves para que se manifestara, y que las mutaciones se podían clasificar por su asociación consistente con IP o SP, ha sido en general confirmada, aunque existen mutaciones con variable penetrancia respecto a la afectación pancreática como R334W (27), G85E (28,) o 3272-26 A > G (29). La insuficiencia pancreática, por regla general, está presente desde el nacimiento o se desarrolla a lo largo de los primeros meses de vida. Los pacientes con IP presentan algunos rasgos de "fenotipo grave", ausentes en los pacientes con SP, como diagnóstico generalmente antes de los 2 años (frecuentemente por encima de los 10 años en los SP), posibilidad de íleo meconial (ausente en los SP), y de enfermedad hepática (rara, aunque posible en los SP), peor estado nutricional, concentraciones de Cl en sudor relativamente más altas y enfermedad pulmonar de gravedad variable, pero por término medio más grave que en los pacientes con SP. Las mutaciones asociadas con IP determinan la ausencia o reducción significativa (menos del 1%) en la actividad normal de *CFTR*. La gran mayoría de los pacientes con FQ portan 2 mutaciones graves, y manifiestan el fenotipo grave. Cuando se identifican 2 mutaciones de este tipo en un paciente catalogado previamente de SP, se debe reevaluar su estatus pancreático, y aunque siga siendo de suficiencia, deberá ser monitorizado estrechamente, pues con toda probabilidad con el tiempo desarrollará IP.

Por contra, la correlación del genotipo con otros rasgos, particularmente con la gravedad de la enfermedad pulmonar, es mala, observándose muy distintos grados de afectación entre pacientes con genotipo idéntico. Los pacientes homocigotos F508del presentan IP y enfermedad pulmonar generalmente grave, pero muy variable. Algunas mutaciones, sin embargo, se han podido correlacionar con una enfermedad pulmonar más leve (30), y pertenecen a las clases IV y V de la clasificación de Welsh (25), es decir, aquellas cuyo mecanismo de disfunción molecular es generado por la presencia de un *CFTR* mutado correctamente emplazado en la membrana apical y capaz de ser fosforilado por el cAMP, pero cuyas propiedades conductoras son defectuosas (clase IV) o determinan una cantidad reducida de *CFTR* no mutado por generar lugares anómalos de *splice* (clase V).

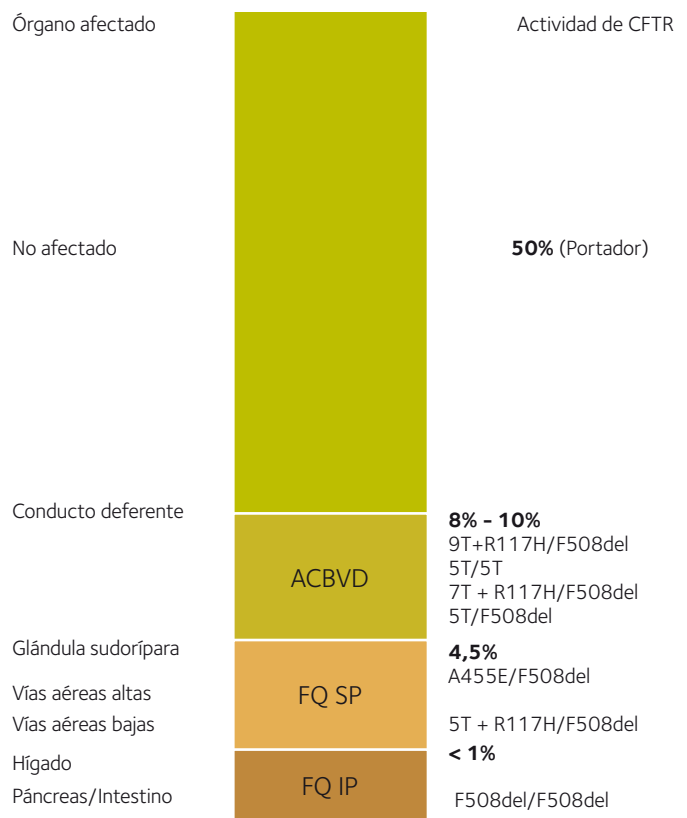
La observación de que mutaciones como R117H y el alelo 5T (una de 3 variantes posibles en la longitud de una repetición de timinas en el intrón 8), que se asocia con un *splice* defectuoso, con solo un 8% de ARNm funcional, por pérdida el 92% de las veces del exón 9 en los transcritos (13), cuando se encontraban en conjunción con otra mutación grave FQ en el otro cromosoma, se asociaban a un rango de fenotipos que abarcaban desde la normalidad a FQ con SP, ocasionalmente FQ con IP, o ACBVD, con o sin test del sudor positivo (13,31), llevó a algunos autores (26) a afirmar la hipótesis de que seguramente existirían otros pacientes con fenotipo normal, asociado a otros "genotipos FQ", y que el diagnóstico de FQ seguía siendo clínico, y no se podía sustentar exclusivamente en el hallazgo de dos mutaciones, por ejemplo, en un paciente con ACBVD como única manifestación. Aunque la postura del Consenso de 1998 fue otra, al decidir que, si bien tanto el alelo 5T como R117H en sí no pueden ser considerados "mutaciones causantes de enfermedad", sí se comportan como tales en un paciente con manifestaciones fenotípicas (incluyendo de manera aislada ACBVD y/o problemas asociados a pérdidas excesivas de sal por el sudor) si además se comprueba "disfunción del *CFTR*": test del sudor alterado o anomalías bioeléctricas en el epitelio nasal (8). Se recomienda el seguimiento de estos pacientes para detectar el posible desarrollo con el tiempo de enfermedad pulmonar, aunque en general es inaparente en adultos jóvenes que consultan por infertilidad asociada

a ACBVD. Más del 60% de los casos de ACBVD son heterocigotos compuestos para dos mutaciones FQ (incluyendo al alelo 5 T), otro 20% presentan una, y bastantes tienen test del sudor positivos, por lo que la gran mayoría de los casos de ACBVD guardan relación con disfunción del *CFTR*.

En los últimos años se han identificado grandes reordenaciones genómicas, inserciones o deleciones que se extienden a lo largo de uno o varios exones, que no son detectables en los estudios convencionales y pueden representar un 2% de las mutaciones FQ (32). Hoy es claro que el "fenotipo FQ" no solo es determinado por las mutaciones en el gen *CFTR* sino por otros genes moduladores distintos al *CFTR*, además de factores ambientales y relacionados con el tratamiento (33-35). En algunos casos estos factores podrían determinar un fenotipo similar al de la FQ, que de esta forma tendría heterogeneidad genética a semejanza de otras enfermedades, como el síndrome de Bartter o la disquinesia ciliar primaria (26,36). De hecho, recientemente se ha señalado que la presencia de mutaciones en el canal de sodio de las células epiteliales puede determinar un fenotipo similar al de la FQ en ausencia de mutaciones en el gen *CFTR* (37).

Estudios de cuantificación del ARNm normal del *CFTR*, realizados en pacientes con ACBVD, asociados a la presencia del alelo 5T en forma homocigota o bien heterocigota junto con otra mutación FQ en el otro cromosoma, permitieron detectar que el nivel mínimo de ARNm normal necesario para que no se manifieste el fenotipo ACBVD es de 8-12% de lo normal. Estos estudios, y la observación de la asociación de otras mutaciones específicas con fenotipos leves, habiéndose demostrado la presencia de secreción residual de cloro inducida por el AMPc en algunas de ellas, han hecho sugerir la hipótesis (13) de que existe una diferente sensibilidad de los órganos diana de la enfermedad al déficit en la actividad normal de *CFTR*. Así, el órgano menos sensible sería el páncreas y el intestino, apareciendo IP e íleo meconial en casos con menos del 1% de la actividad normal de *CFTR*. Las vías biliares mostrarían una sensibilidad similar o ligeramente menor. Por debajo de 4,5-5% de actividad se podría manifestar la enfermedad pulmonar y/o la anomalía en la concentración de electrolitos del sudor, y por debajo de 8-12% la ACBVD (Fig. 3). Un paciente con IP, manifiesta normalmente las restantes manifestaciones fenotípicas, pero al estar la sensibilidad del conducto de la glándula sudorípara, epitelio respiratorio y conducto deferente relativamente próximas entre sí, son posibles fenotipos con todo tipo de combinaciones de afectación de estos órganos. El tipo de poli T presente en el intrón 8 asociado a otra mutación, en el mismo gen puede modular el fenotipo. Por ejemplo, en presencia de una mutación FQ "grave"

FIGURA 3



**Afectación de los distintos tejidos en la FQ en función del porcentaje de la actividad normal de *CFTR*.** A la izquierda se muestran, de arriba a abajo, los órganos afectados ordenados por su sensibilidad decreciente a la pérdida de actividad del *CFTR*. En el centro, los fenotipos correspondientes a la afectación de los distintos órganos. A la derecha, los niveles aproximados de actividad de *CFTR* con los que se manifiesta la afectación de los distintos órganos. Como ejemplo de mutaciones se ponen: R117H (15% de actividad normal), A455E (8% de la actividad normal), y F508del (práctica ausencia de actividad), y se muestra la modulación del fenotipo asociado a R117H según su asociación con los alelos 9T, 7T o 5T (90%, 60% y 10% de la actividad normal, respectivamente). Si se asocia con el alelo 9T se produciría un 90 - 95% del número normal de transcritos con 15% de actividad. Si en el otro cromosoma existe una mutación grave, el % de actividad normal de *CFTR* aproximado, sería del 7,5%. El fenotipo predicho, sería ACBVD, pero también podría ser normal. Si el alelo asociado es 7T, y existe una mutación grave en el otro cromosoma, el % de actividad del *CFTR* sería 4,5% y correspondería a ACBVD en la mayoría, y algunos podrían manifestar FQ con SP. Si el alelo asociado fuera 5T, la actividad resultante sería 0,75%, y el fenotipo resultante en la mayoría de los casos sería FQ con SP (Modificado de Davis PB, et al., Ref. 36).

en el otro gen *CFTR*, la mutación R117H (una mutación leve que reduce aproximadamente al 15% la actividad de *CFTR*) si se asocia a la variante de poli T más frecuente -9T- en la que el *splice* del intrón 8 y el exón 9 se realiza correctamente en el 90% de los casos, puede determinar un fenotipo normal o ACBVD. Si se acompaña del alelo 7T (60-70% de *splice* normal), generalmente se manifiesta como ACBVD, y si se acompaña del alelo 5T, se manifiesta generalmente como FQ con enfermedad pulmonar y SP (38).

Otros dos polimorfismos (39,40) pueden explicar la penetrancia variable del alelo 5T y quizás de otros alelos FQ. Se trata del locus polimórfico (TG) en el intrón 8, cuyas variantes (TG) 11, y sobre todo (TG) 12, se asocian a una mayor frecuencia de pérdida del exón 9 en los transcritos en relación con la variante (TG) 10, así como el polimorfismo M470V (la presencia o de metionina o de valina en el aminoácido 470); la variante M470 se asocia a una maduración más lenta de *CFTR* desarrollando una actividad de canal de cloro superior a la V470. Así, una combinación de estos u otros polimorfismos por elucidar podría modular el genotipo FQ, contribuyendo a la variabilidad fenotípica. La Sociedad Europea de FQ ha publicado recientemente un Consenso sobre la interpretación de los resultados de estudios genéticos de FQ en la práctica clínica (41).

## ESTUDIO DE LA DIFERENCIA DE POTENCIAL TRANSEPITELIAL NASAL

El epitelio respiratorio es capaz de regular la composición del líquido periepitelial mediante el transporte de iones como el sodio y el cloro. Este transporte genera una diferencia de potencial (PD) transepitelial, que puede ser medido *in vivo*, habiéndose documentado un patrón de anomalías en los pacientes con FQ que puede ser útil en el diagnóstico y en la evaluación de la eficacia de tratamientos encaminados a la corrección del defecto básico (6,7,42,43). El protocolo de valoración del PD nasal debe comenzar por la medición del PD basal que está elevado (es más electronegativo), reflejando una reabsorción aumentada de sodio, en los pacientes con FQ comparado con controles, con escaso solapamiento en los valores observados entre ambas poblaciones (media -46 mV vs. -19 mV). La perfusión del epitelio nasal con amilorida en los pacientes produce un descenso mucho mayor del PD, haciéndose indistinguibles los valores con los de la población control. La perfusión con una solución falta de cloro, en presencia de amilorida, y de una solución falta de cloro junto con un agonista del AMPc como el isoproterenol y con amilorida, en los pacientes no produce una corriente mensurable de cloro, con aumento del PD, a diferencia de lo que ocurre en controles. Aunque la medición del PD nasal es segura, y no exige un utillaje excesivamente caro, existen limitaciones que hacen difícil su generalización en la práctica clínica habitual. Su realización exige tiempo, y la presencia de dos personas expertas. Variaciones en la situación del electrodo explorador en las fosas nasales modifican grandemente las mediciones. La existencia de pólipos nasales, inflamación o trauma también altera las propiedades bioeléctricas del epitelio nasal. Por ello, los resultados de la medición del PD nasal se deben analizar con precaución, y solamente utilizando valores de referencia obtenidos en el propio laboratorio que hayan mostrado en un gran número de observaciones que discriminan adecuadamente entre pacientes y controles. Existe generalmente una superposición, que puede ser importante, entre los valores de las poblaciones FQ y control. Solo raramente permite efectuar el diagnóstico en pacientes con test del sudor normal y genotipo no concluyente (43). No existe correlación entre la gravedad de la enfermedad pulmonar y el grado de anomalía del PD nasal (44,45). La CFF reconoce que 12 Unidades de FQ en los EE.UU. obtienen resultados reproducibles del PD nasal, como herramienta de investigación, pero solo una (Chapel Hill, Carolina del Norte) está acreditada para que esta técnica se utilice como adyuvante para la confirmación del diagnóstico de la FQ (11).

## CRIBADO NEONATAL

La FQ cumple desde hace años los criterios generalmente aceptados para ser susceptible de ser incluida en un programa de cribado neonatal (46): es una enfermedad bien definida clínica y bioquímicamente, con una morbilidad y mortalidad importantes y una incidencia variable, pero relativamente elevada en los países de ascendencia europea.

Tiene un tratamiento eficaz -si bien no curativo- que mejora grandemente la evolución y -salvo en el caso del íleo meconial- existe un intervalo suficiente entre el nacimiento y la aparición de los síntomas clínicos, lo que permite una intervención precoz. Existe un marcador bioquímico adecuado, barato, sensible y específico (el tripsinógeno sérico inmunorreactivo o TIR), lo que facilita la implantación de programas fiables, adaptables a la población cribada y con una muy baja proporción de falsos negativos, y aceptablemente baja de falsos positivos. Finalmente, un estudio reciente ha demostrado que el coste del tratamiento de los niños de 1 a 9 años diagnosticados a partir de sus síntomas clínicos es superior al de los niños diagnosticados mediante cribado, hasta el punto de compensar los gastos del programa de cribado neonatal (47).

Algunos programas de cribado neonatal de la FQ comenzaron hace más de 25 años y desde los años 80 algunas publicaciones demostraron beneficios sostenidos en forma de mejor estado nutricional y menor morbilidad en los pacientes diagnosticados mediante cribado neonatal respecto a los diagnosticados por sus síntomas clínicos (48-50). Los resultados de un estudio aleatorizado realizado en EE.UU. demostraron en los niños diagnosticados mediante cribado beneficios a largo plazo: nutricionales (mejor crecimiento) (50) y posiblemente neurocognitivos (51). Otros estudios han demostrado beneficios a largo plazo en la afectación pulmonar (52) y en la supervivencia (53).

La acumulación de evidencias favorables ha llevado a la instauración progresiva de programas de cribado neonatal de la FQ en un número creciente de países. La 5ª Conferencia europea sobre cribado neonatal de la FQ celebrada en Caen, Francia, en 1997, apoyó su implementación en Europa basada en los siguientes puntos: 1) Hay un retraso significativo desde el nacimiento hasta el diagnóstico a través de los síntomas clínicos; 2) Muchos pacientes con FQ desarrollan una sintomatología importante precozmente; 3) El tratamiento precoz produce beneficios a largo plazo; 4) Los niños diagnosticados mediante cribado ofrecen oportunidades para la investigación de nuevos tratamientos; 5) Se dispone de un buen método de cribado (TIR/ADN); y 6) No existen evidencias significativas de daños asociados a la instauración del cribado neonatal de la FQ.

Recientemente, existían en Europa no menos de 26 programas (54) y abarcaban -por ejemplo- a todos los niños de Francia (55) e Irlanda. El cribado neonatal para la FQ es desde hace tiempo universal en Australia y Nueva Zelanda, y actualmente universal en todos los estados de EE.UU. (56). En España, el primer programa de cribado neonatal de la FQ se instauró en Cataluña en septiembre de 1999, y fue seguido por los programas de Baleares y de Castilla y León. Actualmente existen programas de cribado neonatal en casi todas las Comunidades Autónomas. La *Cystic Fibrosis Foundation* de EE.UU. recomienda su generalización y ha publicado una detallada guía para su implementación (57).

La mayoría de los programas existentes siguen la metodología de "un solo paso" representada en la Fig. 2. Las muestras de sangre seca sobre papel de recién nacidos, obtenidas para el cribado del hipotiroidismo, fenilcetonuria y -en su caso- otras metabopatías congénitas, que muestran una TIR superior al límite prefijado, para asegurar una incidencia extremadamente baja de falsos negativos (generalmente 0,5-1% de las muestras con valores más altos de TIR de la población total) son seleccionadas para ser estudiadas mediante un Kit genético basado en la PCR, que analiza la presencia de un panel de mutaciones que abarcan al menos el 80% de los alelos mutantes en los pacientes con FQ de la población que es cribada. A los recién nacidos a los que no se detecta ninguna mutación se considera habitualmente que tienen un test de cribado negativo, aunque en algunos Programas (58), a los pacientes con TIR extremadamente elevadas, aunque no se les detecte ninguna mutación, junto con aquellos en los que se detectan una o dos mutaciones (por tanto, ya diagnosticados) son derivados a una Unidad de Referencia de FQ, donde se realiza un test del sudor (QPIT). Los pacientes con cloro en sudor  $\geq 60$  mmol/L son diagnosticados de FQ, aquellos cuya concentración del cloro en sudor es  $< 30$  mmol/L, son considerados libres de enfermedad. A los que tienen un test del sudor con un resultado dudoso (cloro 30-59 mmol/L) y a los que tienen un test del sudor positivo, en los que no se han identificado las dos mutaciones se les realiza un rastreo genético extenso del gen *CFTR*. No se debe realizar el test del sudor antes de las 2 semanas de



vida y con un peso por debajo de 2,5 Kg, por la alta probabilidad de que no se obtengan muestras de volumen suficiente. Las concentraciones de cloro en sudor disminuyen discretamente hasta estabilizarse entre las 2 y las 4 semanas de vida (11).

La metodología descrita es relativamente cara dado el coste de los kits para el estudio genético, y no es útil en caso de que estos detecten menos del 80% de los alelos mutados en los pacientes con FQ de la población objeto del cribado. En este caso, se aplica a veces -como ocurre en la mayoría de los Programas actuales en España- una metodología de “dos pasos” consistente en repetir entre los 20-40 días de vida una segunda determinación de TIR a todos los niños con valores “elevados” en la primera determinación. Solo los pacientes en los que esta segunda TIR está por encima de un límite prefijado para evitar falsos negativos, son seleccionados para la realización de test del sudor y estudio genético (2).

Algunos inconvenientes generales del cribado neonatal de la FQ son, por un lado, la posible ansiedad causada en casos de falsos positivos hasta que se confirma o excluye el diagnóstico, lo que puede ser más relevante en los programas de cribado en dos pasos, dado el alto número de falsos positivos en la primera determinación de TIR; y, por otro, la detección en una pequeña proporción de casos de FQ extremadamente leve-atípica, en los cuales no hay ninguna evidencia de beneficio por su detección precoz, y de nuevo puede ser una fuente de ansiedad para las familias, así como la detección - no buscada - de portadores, cuyas familias deben ser adecuadamente informadas. La idoneidad de la información suministrada a través de profesionales con sentido común y amplia experiencia clínica en la enfermedad puede paliar en gran medida estos problemas. De todas maneras, un beneficio adicional es que la información a las familias en los Programas de cribado es normalmente a cargo de profesionales con alta cualificación y experiencia en el campo de la FQ, en contraste con lo que frecuentemente ocurre en los pacientes diagnosticados a través de los síntomas clínicos, a cuyas familias la primera información acerca del diagnóstico y sus implicaciones deja una huella imborrable, y es a menudo impartida por profesionales sin la misma cualificación especializada.

La Sociedad Europea de FQ ha publicado recientemente dos excelentes guías sobre el cribado neonatal de la FQ (59) y sobre la evaluación y manejo de los lactantes con diagnóstico dudoso de FQ identificados en los programas de cribado neonatal (60), y se dispone de dos recientes excelentes revisiones sobre los rasgos fenotípicos y genéticos de los pacientes con concentraciones dudosas de cloro en el sudor (61,62).

## DIAGNÓSTICO EN LA EDAD ADULTA

Pese a que la mediana de edad al diagnóstico de la FQ está en torno a los 6 meses en los principales Registros Internacionales de FQ, como el de la CFF de EE.UU. o el del *Cystic Fibrosis Research Trust* del Reino Unido, y a pesar de la acelerada extensión de los programas de cribado neonatal de la FQ, todavía una significativa minoría de los pacientes controlados en las Unidades de FQ han sido diagnosticados más allá de la edad pediátrica. La mayoría de los pacientes al diagnóstico tienen una historia de muchos años de evolución de síntomas de las vías respiratorias inferiores, como tos productiva crónica o hemoptisis recurrentes, y un defecto ventilatorio obstructivo espirométrico moderado a grave. Muchos han sido diagnosticados de bronquiectasias adquiridas de etiología incierta, o bien de EPOC, asma o ABPA. La afectación preferente de las bronquiectasias en la FQ por los lóbulos superiores, especialmente el derecho, hace que no sea raro que los pacientes hayan sido diagnosticados previamente de bronquiectasias tuberculosas. La gran mayoría de los pacientes tienen insuficiencia pancreática, en contraste con los diagnosticados en la infancia. Algunos tienen una afectación funcional pulmonar leve y son diagnosticados por presentar poliposis nasal recurrente, sinusitis crónica, infertilidad asociada a azoospermia por ACBVD, alcalosis hipoclorémica e hipocaliemia, o historia familiar de FQ. Ocasionalmente, otros síntomas como el síndrome de obstrucción intestinal distal, pancreatitis recurrente, amiloidosis o enfermedad hepatobiliar pueden propiciar el diagnóstico. El hallazgo de una insuficiencia pancreática subclínica, con valores bajos de quimiotripsina y elastasa pancreática fecal,

puede en ocasiones ser útil. El test del sudor es también una herramienta fundamental al diagnóstico a esta edad. Aunque se necesitan más estudios para establecer el rango de la normalidad de la concentración de Cl en sudor en este grupo de edad, 60 o más mmol/L, es en general consistente con el diagnóstico. El hallazgo de concentraciones dudosas de cloro en sudor es más frecuente en los pacientes diagnosticados en la vida adulta que en los diagnosticados en la infancia. Los paneles comerciales de mutaciones que se usan habitualmente en los estudios genéticos de FQ, lo más frecuente es que no revelen las dos mutaciones causantes de enfermedad, siendo muchas veces necesarios estudios ampliados del gen *CFTR*, que no siempre revelan ambas mutaciones. En Centros con amplia experiencia, en algunos casos el diagnóstico puede ser confirmado mediante las mediciones del PD nasal, en casos con test del sudor dudosos, y estudio genético no concluyente, pero incluso en esos pocos Centros se necesita más información, sobre el fenotipo de los pacientes en que se basan en esta técnica para establecer el diagnóstico. En comparación con los pacientes diagnosticados en la edad pediátrica, los principales rasgos de los que lo son en la edad adulta son: suficiencia pancreática, mejor nutrición, menor frecuencia de diabetes y enfermedad hepática, y mejor supervivencia. Una reciente publicación (63) ha mostrado un incremento del porcentaje de pacientes diagnosticados en la edad adulta (> 18 años) entre los Registros de la CFF de los años 1995 y 2005 (7,7% vs. 9%). En comparación con los pacientes diagnosticados en la edad pediátrica, estos pacientes muestran una mayor proporción de infección bronquial con *Pseudomonas aeruginosa* y una función pulmonar más deteriorada. En contraste, las concentraciones de cloro en sudor eran más bajas, así como el porcentaje de mutaciones F508del. Un estudio australiano reciente en 282 individuos asintomáticos y no portadores de la mutación F508del, ha mostrado que en aquellos entre 20 y 68 años de edad el límite superior del intervalo de confianza 95% de las concentraciones de cloro en el sudor estaba justo por debajo de 60 mmol/L, y 3 individuos tuvieron valores por encima de esta cifra (64), de manera que a la hora de realizar el diagnóstico de la FQ en un adulto es importante tener en cuenta las limitaciones tanto del test del sudor como de los estudios genéticos.

## BIBLIOGRAFÍA

- Tellería Orriols JJ, Alonso Ramos MJ, Garrote Adrados JA, Fernández Carvajal I, Blanco Quirós A. Cribado neonatal de fibrosis quística. *An Esp Pediatr.* 2002;57:60-5.
- Gartner S, Cobos N, Casals T, Marín J, Pulio M, Sécúli JL, et al. Despijaste neonatal para la Fibrosis Quística ¿Se han cumplido las expectativas?. IX Congreso Nacional de Fibrosis Quística. Playa de las Américas, Tenerife 15-17 Noviembre 2007. Ponencias y Comunicaciones 7-8. Canarias Pediátrica, La Laguna. Tenerife 2007. Litomaype SL.
- Wood RE, Boat TF, Doershuk CF. Cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis.* 1976;113:833-78.
- Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine iontophoresis. *Pediatrics.* 1958;23:545-9.
- Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B, Drummler ML, Melmer G, Dean M, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science.* 1989;245:1059-65.
- Knowles MR, Garzy J, Boucher R. Relative ion permeability of normal and cystic fibrosis nasal epithelium. *J Clin Invest.* 1983;71:1410-8.
- Alton EFWF, Currie D, Logan-Sinclair R, Warner JO, Hodson ME, Geddes DM. Nasal potential difference: a clinical diagnostic test for cystic fibrosis. *Eur Respir J.* 1990;3:922-6.
- Rosenstein BJ, Cutting GR, for the Cystic Fibrosis Consensus Panel. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. *J Pediatr.* 1998;132:589-95.
- World Health Organization. Classification of cystic fibrosis and related disorders. Report of a Joint Working Group of WHO/ICF(M) A/ECFS/ECFTN, 2001 (reprinted in: *J Cyst Fibros.* 2002;1:5-8).
- De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, Taylor C, Cuppens H, Dodge J, et al. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax.* 2006;61:627-35.
- Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, et al. Guidelines for Diagnosis of Cystic Fibrosis in Newborns through Older Adults: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Report. *J Pediatr.* 2008;153:S4-S14.
- Pignatti PF, Bombieri C, Marigo C, Benetazzo M, Luisetti M. Increased incidence of cystic fibrosis gene mutations in adults with disseminated bronchiectasis. *Hum Mol Genet.* 1995;4:635-9.
- Chillón M, Casals T, Mercier B, Bassas L, Lissens W, Silber S, et al. Mutations in the cystic fibrosis gene in patients with congenital bilateral absence of the vas deferens. *N Engl J Med.* 1995;332:1475-80.
- Weiner Miller P, Hamosh A, Macek Jr M, Greenberger PA, MacLean J, et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene mutations in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Am Hum Genet.* 1996;59:45-51.
- Sharer N, Schwartz M, Malone G, Howarth A, Painter J, Super M, et al. Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis. *N Engl J Med.* 1998;339:645-52.
- Cohn JA, Friedman KJ, Noone P, Knowles MR, Silverman LM, Jowell PS. Relation between mutations of the cystic fibrosis gene and idiopathic pancreatitis. *N Engl J Med.* 1998;339:653-8.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Sweat testing: sample collection and quantitative analysis; approved guideline. NCCLS document C34-A (ISBN 1-56238-260-8). 1994.
- Nathanson I, Tucker M, Jones L. Measurement of chloride concentration in microvolume samples of sweat. *Pediatr Pulmonol.* 1994;17:340-2.
- LeGryss VA, Yankaskas JR, Quittell LM, Marshall BC, Mogayzel Jr PJ. Diagnostic sweat testing; The Cystic Fibrosis Foundation Guidelines. *J Pediatr.* 2007;15:85-9.
- Barben J, Ammann RA, Metlagel A, Schoeni MH. Conductivity determined by a new sweat analyzer compared to chloride concentrations for the diagnosis of cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2005;146:183-8.
- Funk MJ, LeGryss VA. Testing diagnostic tests: why size matters. *J Pediatr.* 2005;146(2):159-62.
- The Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium. Population variations of common cystic fibrosis mutations. *Human Mutation.* 1994;4:167-77.

23. Alonso MJ, Heine-Suñer D, Calvo M, Rosell J, Jiménez J, Ramos MD, et al. Spectrum of mutations in the CFTR gene in cystic fibrosis patients of Spanish ancestry. *Ann Hum Genet.* 2006;71:194-201.
24. Dequeker E, Cuppens H, Dodge J, Estivill X, Goossens M, Pignatti PF, et al. Recommendations for quality improvement in genetic testing for cystic fibrosis. European concerted action on cystic fibrosis. *Eur J Hum Genet.* 2000;8 Suppl 2:S2-24.
25. Welsh MJ, Smith AE. Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis. *Cell.* 1993;73:1251-4.
26. Knowles MR, Durie PR. What is cystic fibrosis? (Editorial). *N Engl J Med.* 2002;347:439-42.
27. Estivill X, Ortigosa L, Perez-Frías J, Dapena J, Ferrer J, Peña J, et al. Clinical characteristics of 16 cystic fibrosis patients with the missense mutation R334W, a pancreatic insufficiency mutation with variable age of onset and interfamilial clinical differences. *Hum Genet.* 1995;95:331-6.
28. Vazquez C, Antiñolo G, Casals T, Dapena J, Elorz J, Seculi J, et al. Thirteen cystic fibrosis patients, 12 compound heterozygous and one homozygous for the missense mutation G85E: a pancreatic sufficiency/insufficiency mutation with variable clinical presentation. *J Med Genet.* 1996;33:1-3.
29. Amaral M, Pacheco P, Beck S, Farinha CM, Penque D, Nogueira P, et al. Cystic fibrosis patients with the 3272-26A>G splicing mutation have milder disease than F508 homozygotes: a large European study. *J Med Genet.* 2001;11:777-82.
30. Hubert D, Bienvenu T, Desmazes-Dufeu N, fajac I, Lacronique J, Matran R, et al. Genotype-phenotype relationships in a cohort of adult cystic fibrosis patients. *Eur Respir J.* 1996;9:2207-14.
31. Davis PB, Drumm M, Konstan MW. Cystic Fibrosis. *Am Rev Respir Crit Care Med.* 1996;154:1229-56.
32. Ferec C, Casals T, Chuzhanova M, Macek M, Bienvenu T, Holubova A, et al. Gross genomic rearrangements involving deletions in the CFTR gene: characterization of six new events from a large cohort of hitherto unidentified cystic fibrosis chromosomes and meta-analysis of the underlying mechanisms. *Eur J Hum Genet.* 2006;14:567-76.
33. Drumm ML, Konstan MW, Schluchter MD, Handler A, Pace R, Zhou F, et al. Gene Modifier Study Group. Genetic modifiers of lung disease in cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 2005;353:1444-53.
34. Estivill X. Complexity in a monogenic disease. *Nature Genet.* 1996;12:348-50.
35. Hull J, Thomson AH. Contribution of genetic factors other than CFTR to disease severity in cystic fibrosis. *Thorax.* 1998;53:1018-21.
36. Mekus F, Ballmann M, Bronsveld I, Dörk T, Bijman J, Tümmler B. Cystic-fibrosis-like disease unrelated to the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. *Hum Genet.* 1998;102:582-6.
37. Sheridan MB, Fong P, Gorman J, Conrad C, Flume P, Diaz R, et al. Mutations in the beta-subunit of the epithelial Na<sup>+</sup> channel in patients with a cystic fibrosis-like syndrome. *Hum Mol Genet.* 2005;14:3493-8.
38. Massie RJH, Poplawski N, Wilcken B, Goldblatt J, Byrnes C, Robertson C. Intron-8 polithymidine sequence in Australasian individuals with CF mutations R117H and R117C. *Eur Respir J.* 2001;15:1195-200.
39. Cuppens H, Lin W, Jaspers M, Costes B, Teng H, Vankeerberghen A, et al. Polyvariant mutant cystic fibrosis transmembrane conductance regulator genes. The polymorphic (TG)<sub>m</sub> locus explains the partial penetrance of the T5 polymorphism as a disease mutation. *J Clin Invest.* 1998;101:487-96.
40. Noone PG, Pue CA, Zhou Z, Friedman KJ, Wakeling EL, Ganeshanathan M, et al. Lung disease associated with the IVS8 5T allele of the CFTR gen. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:1919-24.
41. Castellani C, Cuppens H, Macek M, Cassiman JJ, Kerem E, Durie P, et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J Cyst Fibros.* 2008;7:179-96.
42. Knowles MR, Paradiso AM, Boucher RC. In vivo nasal potential difference techniques and protocols for assessing efficacy of gene transfer in cystic fibrosis. *Hum Gene Ther.* 1995;6:445-55.
43. Wilson DC, Ellis L, Zielenski J, Corey M, Ip WF, Tsui L-C, et al. Uncertainty in the diagnosis of cystic fibrosis: possible role of in vivo potential difference measurements. *J Pediatr.* 1998;132:596-9.
44. Fajac I, Hubert D, Richaud-Thiriez B, Matran R, Kaplan J-C, Dall'Ava-Santucci J, et al. Relationships between nasal potential differences and respiratory function in adults with cystic fibrosis. *Eur Respir J.* 1998;12:1295-300.
45. Beck S, Kühr J, Schütz VV, Seydewitz HH, Brandis M, Greger R, et al. Lack of correlation between CFTR expression, CFTR Cl<sup>-</sup> currents, amiloride-sensitive Na<sup>+</sup> conductance, and cystic fibrosis phenotype. *Pediatr Pulmonol.* 1999;27:251-9.
46. Wilcken B. Neonatal screening for cystic fibrosis: present and future. *Acta Paediatr.* 1999;432(Suppl):33-5.
47. Sims EJ, Muford M, Clark A, Aitken D, McCormick J, Mehta G, et al. UK Cystic Fibrosis Database Steering Committee. Economic implications of newborn screening for cystic fibrosis: a cost of illness retrospective cohort. *Lancet.* 2007;369:1187-95.
48. Wilcken B, Chalmers G. Reduced morbidity in infants with cystic fibrosis detected by neonatal screening. *Lancet.* 1985;2:1319-21.
49. Chatfield S, Owen G, Ryley HC, Williams M, Alfaham M, Goodchild MC, Sëller P. Neonatal screening for cystic fibrosis in Wales and the West Midlands: clinical assessment after five years of screening. *Arch Dis Child.* 1991;66:29-33.
50. Farrell PM, Kosorok MR, Rock MJ, Laxova A, Zeng L, Lai H-C, et al. Early diagnosis in cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth. *Pediatrics.* 2001;107:1-14.
51. Kosciak RL, Lai HC, Laxova A, Zaremba KM, Kosorok MR, Douglas JA, et al. Preventing early prolonged vitamin E deficiency: an opportunity for better cognitive outcomes via early diagnosis through neonatal screening. *J Pediatr.* 2005;147(Suppl 3):S51-S56.
52. Mc Kay KO, Waters DL, Gaskin KJ. The influence of newborn screening for cystic fibrosis on pulmonary outcomes in New South Wales. *J Pediatr.* 2005;147 (Suppl 3):S47-S50.
53. Grosse SD, Khoury MJ, Hannon WH, Boyle CA, Farell PM. Early diagnosis of cystic fibrosis. *Pediatrics.* 2001;107:1492.
54. Southern KW, Munck A, Pollitt R on behalf of the ECFS CF Neonatal Screening Group. A survey of newborn screening for cystic fibrosis in Europe. *J Cyst Fibros* 2007;6:57-65.
55. Farriaux FP, Vidailhet M, Briard ML, Belot V, Dhondt JL. Neonatal screening for cystic fibrosis: France rises to the challenge. *J Inher Metab Dis.* 2003;26:729-44.
56. U.S. National Newborn Screening and Genetic Resource Center National Newborn Screening status report. <http://genes-r-us.uthcsa.edu/nbsdisorders.htm>
57. Comeau AM, Accurso FJ, White TB, Campbell PW, Hoffmann G, Parad RB, et al. Guidelines for Implementation of Cystic Fibrosis Newborn Screening Programs: Cystic Fibrosis Foundation Workshop Report. *Pediatrics.* 2007;119:495-512.
58. Giusti R, Badgwell A, Iglesias AD, and the New York State Cystic Fibrosis Newborn Screening Consortium. New York State Cystic Fibrosis Newborn Screening Consortium: The first 2.5 years of experience with Cystic Fibrosis Newborn Screening in an ethnically diverse population. *Pediatrics.* 2007;160:460-7.
59. 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.
60. Mayell SJ, Munck A, Criag JV, Sermet I, Brownlee KG, Schwarz MJ, et al. A European consensus for the evaluation and management of infants with an equivocal diagnosis following newborn screening for cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2009;8:71-8.
61. Groman JD, Karczeski B, Sheridan M, Robinson TE, Fallin D, Cutting GR. Phenotypic and genetic characterization of patients with features of "nonclassic" forms of cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2005;146:675-80.
62. Goubau C, Wilschanski M, Skalicka V, Lebecque P, Southern KW, Sermet I, et al. Phenotypic characterisation of patients with intermediate sweat chloride values: towards validation of the European diagnostic algorithm for cystic fibrosis. *Thorax.* 2009;64:683-91.
63. Keating CL, Liu X, DiMango EA. Classic respiratory disease but atypical diagnostic testing distinguishes adult presentation of cystic fibrosis. *Chest.* 2010;137:1157-63.
64. Mishra A, Greaves R, Massie J. Sweat electrolytes: establishing a reference range in adolescents and adults (abstract). *Aust J Med Sci.* 2006;27:171.





## Capítulo 9

# CRIBADO NEONATAL

### Silvia Gartner

Sección de Neumología Pediátrica y Unidad de Fibrosis Quística  
Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

### Nicolás Cobos

Emérito  
Sección de Neumología Pediátrica y Unidad de Fibrosis Quística  
Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

## INTRODUCCIÓN

La Fibrosis Quística (FQ) es la enfermedad genética grave con patrón de herencia autosómica recesiva más frecuente en la población de origen caucásico, con una incidencia de 1 en 1.800–25.000 nacimientos, dependiendo de la región y/o etnia de origen. 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 la década de los 50 los pacientes fallecían antes de los 2 años, en la década de los 70 la mediana de supervivencia se incrementó hasta los 15 años. En el año 2009 la *Cystic Fibrosis Foundation* publicó en su registro anual una mediana de supervivencia de 35,9 años (1). En los países desarrollados europeos para los nacidos a partir de la década de los 90 existe una expectativa de vida de más de 40 años (2). El aumento tan importante de la supervivencia de estos pacientes en los últimos años es debido a una serie de factores entre los que ha contribuido de forma determinante la implementación del diagnóstico precoz a través del cribado neonatal (CN) del recién nacido.

Los criterios para que se indique el cribado de una enfermedad incluyen fundamentalmente cinco aspectos: 1) que la enfermedad tenga una incidencia importante, 2) que el método de cribado sea simple y práctico, 3) que tenga un alto grado de sensibilidad y especificidad, 4) que exista una adecuada relación coste-beneficio, 5) que el tratamiento precoz sea beneficioso en el curso de la enfermedad.

La FQ cumple estos requisitos y el CN en esta enfermedad está justificado fundamentalmente para conocer la incidencia real de la enfermedad en las distintas poblaciones, para un asesoramiento genético precoz con la posibilidad de realizar diagnóstico prenatal o preimplantacional en futuros embarazos, y para iniciar un tratamiento precoz destinado fundamentalmente a prevenir o minimizar el daño pulmonar y con la perspectiva de realizar una intervención inmediata con terapias, algunas de ellas actualmente ya en fase de aplicación clínica.

Sin embargo, el CN para la FQ (CNFQ) ha sido motivo de controversia durante muchos años, discutiéndose los posibles beneficios que el diagnóstico precoz de la enfermedad significaría para los pacientes. A lo largo de estos últimos años han aparecido múltiples trabajos demostrando que el diagnóstico precoz de la FQ seguido del tratamiento adecuado mejora la nutrición y el crecimiento, disminuye la intensidad del tratamiento (3,4), e incluso se acepta ya su posible impacto en la supervivencia (5,6). Estos beneficios nutricionales, funcionales y probablemente neurocognitivos (7) se mantienen durante los primeros años y se prolongan generalmente a largo plazo. En 2009, una revisión de la Cochrane concluye que el CNFQ en recién nacidos mejora el estado nutricional y la función pulmonar; la radiografía de tórax demuestra menor afectación pulmonar; brinda oportunidades de realizar intervenciones precoces para reducir el daño pulmonar irreversible y es menos costoso que un diagnóstico tradicional (8). Estos hallazgos explican que organismos científicos, como la ya mencionada *Colaboración Cochrane o el Center for Disease Control (CDC)* de los EE.UU., hayan declarado que existen suficientes pruebas para establecer que el CNFQ es beneficioso para los pacientes (9). Estos hechos han motivado que en algunos países, el CNFQ sea práctica nacional (Australia, Nueva Zelanda, Francia, Reino Unido, Austria, Estados Unidos, Rusia, Suiza, etc.) y en muchos otros su implementación es progresiva, como es el caso de España.

## EPIDEMIOLOGÍA DE LA FQ

Los resultados obtenidos de los estudios epidemiológicos y de detección precoz neonatal demuestran gran variabilidad en la incidencia de la FQ entre diferentes países y razas. Algunas publicaciones señalan rangos de incidencia desde 1 por 1.800 en Eslovenia a 1 por 25.000 en Finlandia (10) con incidencias intermedias de 1 por 2.381 en el Reino Unido, 1 por 3.300 en Alemania, 1 por 4.348 en Francia, 1 por 4.238 en Italia, 1 por 4.750 en Países Bajos, 1 por 10.080 en Rusia (11). En Wisconsin se ha publicado una incidencia de 1 por 4.189 (12). Se postula que las poblaciones nativas de África y Asia tienen una incidencia mucho menor (13).

En España, como consecuencia de la implementación del programa de CNFQ en distintas comunidades, se está reconociendo una incidencia inferior a la estimada con anterioridad, siendo 1: 6.496 en Cataluña, 1: 4.500 en Castilla y León, 1: 4.800 en Aragón, de 1: 4.430 en Galicia, 1: 6.189 en Baleares y 1: 5.376 en Murcia (14).

### ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS QUE AVALAN EL CRIBADO NEONATAL

De acuerdo con los resultados de diversos estudios epidemiológicos, una adecuada nutrición y, por lo tanto, un crecimiento normal están asociados a una mejor supervivencia y a una función pulmonar más preservada. Varios estudios aleatorizados de seguimiento a largo plazo de pacientes con CNFQ han sido publicados (3-7, 12, 15, 16).

*Farrell et al.* (12) han realizado un estudio de seguimiento durante 13 años de un grupo de pacientes FQ con diagnóstico por CN comparado con un grupo control de pacientes FQ con diagnóstico sintomático, y concluyen que el grupo control presentó una desnutrición importante que persistía a pesar del tratamiento instaurado tras el diagnóstico.

Otro estudio interesante es el publicado por *Siret et al.* (15) quienes comparan dos cohortes de pacientes con FQ de dos regiones diferentes de Francia: un grupo con diagnóstico realizado a través del CN (Bretaña) y el otro grupo control con diagnóstico sintomático (Loir-Atlantique). Los autores han hallado que tanto la edad del diagnóstico, como la edad del inicio de suplementos enzimáticos y los días de hospitalización fueron mayores en el grupo control; los resultados de los Z-scores para peso y talla fueron superiores en el grupo de Bretaña y concluyen que ante estos resultados el CN en la FQ está completamente justificado. Prueba de esto es que a partir del 2002 Francia fue la primera nación europea que introdujo el CNFQ en todo el país (16). *Dijk et al.*, de Australia, han realizado un estudio de seguimiento de 41 pacientes en los que se había realizado el CNFQ comparado con un grupo de 38 pacientes diagnosticados por su sintomatología (6). Tras 19 años de seguimiento, este estudio ha demostrado que

los enfermos diagnosticados por CN presentaban un desarrollo pondo-estatural y un z-score de IMC significativamente mejor que los del grupo control ( $p \leq 0,01$ ) y un volumen espiratorio forzado en el primer segundo ( $FEV_1$ ) con una diferencia de  $16,7 \pm 6,4\%$  ( $p=0,01$ ) también significativa. Al demostrarse que por cada un 1% de aumento del  $FEV_1$  el riesgo de muerte disminuye un 3%, la eficacia del tratamiento parece ser incuestionable. Además, el grupo de CN presentaba menor porcentaje de colonización por *Pseudomonas aeruginosa* (PA) y una mayor edad en el momento de adquirirla.

Otro aspecto fundamental del CN es que al realizar un diagnóstico en una etapa preclínica se dispone de una oportunidad única para estudiar la historia natural de la enfermedad y poder realizar intervenciones antes de que se desarrolle el daño pulmonar irreversible. En este sentido, se han publicado varios trabajos, la mayoría de grupos australianos, que han abierto nuevas líneas de investigación para conocer la evolución natural de la FQ. El primer cambio estructural más significativo de la afectación bronquial en la FQ es la afectación de las vías aéreas periféricas reflejada en el atrapamiento de aire en los cortes espiratorios de la tomografía computarizada (TC) de tórax. El grupo australiano, en su cohorte de estudio de pacientes con FQ diagnosticados por CN (AREST CF), ha demostrado por primera vez que casi en el 50% de los lactantes ya existe afectación de la vía aérea (atrapamiento aéreo) en la TC de tórax a edades tan tempranas como el primer año de vida (17) y se correlaciona con niveles elevados de neutrófilos e IL8 en muestras de lavado broncoalveolar (BAL) (18). Más aún, *Sticks et al.* (19), del mismo grupo, también observan la presencia de bronquiectasias ya en los primeros años de vida incluso en aquellos pacientes asintomáticos (20).

En relación con estas nuevas líneas de investigación, la falta de demostración de beneficios significativos a nivel pulmonar del CNFQ en los primeros años posteriores a su implantación se podría deber a dos hechos fundamentales: asumir que el paciente asintomático no presentaba signos evolutivos de la enfermedad, y a la incorrecta evaluación de la afectación pulmonar precoz a través de la radiografía de tórax y la función pulmonar. Hoy se sabe que el  $FEV_1$  ya no es el "patrón oro" para ver afectación y progresión precoz de la enfermedad respiratoria y que la Rx de tórax tiene un papel limitado en su valoración (21). La prueba de función pulmonar en los lactantes ha demostrado ser un método más sensible, pero es una técnica muy laboriosa. Otros métodos algo más sencillos de realizar, como la técnica de lavado por múltiples respiraciones de un gas inerte o la TC de tórax con cortes espiratorios, son también sensibles en detectar alteraciones precoces (17). En la actualidad, se trata de estandarizar ambas técnicas para poderlas incorporar en el seguimiento de los pacientes con FQ diagnosticados de forma precoz.

En la literatura, son numerosos los trabajos que demuestran que si se instaura un tratamiento agresivo y persistente ante el primer aislamiento de PA, en la mayoría de los casos se logra su erradicación, lo que da lugar a una mejor evolución de la enfermedad y mayor supervivencia (22). De ahí la importancia de practicar cultivos periódicos muy frecuentes inmediatamente después de realizar el diagnóstico neonatal. El estudio AREST CF aboga por la realización de un BAL en el momento del diagnóstico, y anual posteriormente, a fin de valorar la inflamación y detectar de manera más certera la aparición de PA y otros microorganismos, para iniciar así un tratamiento precoz (6,18). Un estudio reciente encuentra resultados dispares en cuanto a la detección de PA en el BAL comparado con el método orofaríngeo (23).

Otro aspecto beneficioso adicional del diagnóstico neonatal es detectar la enfermedad en recién nacidos con enfermedades pulmonares crónicas de otras etiologías, que hubieran enmascarado la existencia de una FQ.

## SITUACIÓN ACTUAL DE LOS PROGRAMAS DE CRIBADO NEONATAL PARA LA FQ

### TÉCNICAS DE CRIBADO NEONATAL: TRIPSINA INMUNOREACTIVA

En la actualidad hay varias estrategias que se utilizan en el CN. Si bien en la década de los 60 se propuso la detección de la albúmina en el meconio como método de cribado, no fue hasta 1979 cuando *Crossley et al.* (24) demostraron



que los valores de la tripsina inmunoreactiva (TIR) estaban elevados en las muestras de sangre obtenidas en los niños que presentaban la enfermedad. Tras la publicación de este trabajo, la determinación de la TIR en una gota de sangre seca se impuso como método definitivo por ser un método simple, fiable y de alta sensibilidad. Las concentraciones elevadas de TIR en sangre se producen como consecuencia del reflujo de dicha enzima desde los conductos pancreáticos hacia la circulación, en los casos de obstrucción parcial o completa de los canales pancreáticos. Los valores de la TIR no se ven modificados por las infecciones neonatales pero algunos pacientes con íleo meconial y FQ tienen un valor de TIR normal (25,26). *Korzeniewski et al.* (27) recientemente han publicado que el bajo peso (<1.500 g), la menor edad gestacional (<28 semanas de gestación) y la raza de color o asiática aumentan al doble los valores de "normalidad" de la TIR en su población de estudio y desaconseja los programas de CN basados solamente en su concentración. Los portadores de FQ pueden presentar valores de TIR más elevados que la población general (28,29).

## ESTUDIO MOLECULAR

A partir del descubrimiento del gen de la FQ en 1989, la mayoría de los programas de detección precoz han incluido el diagnóstico molecular de las muestras en las que se detecta un TIR elevado, aumentando la sensibilidad y la especificidad (30,31). La *European Concerted Action on Cystic Fibrosis* (ECCACF) ha propuesto que el método de detección debe identificar un mínimo de 80% de las mutaciones de la población estudiada a fin de reducir los falsos negativos (32).

## PROTEÍNA ASOCIADA A PANCREATITIS

Más recientemente se está evaluando la detección de la proteína asociada a pancreatitis (*Pancreatitis-associated protein*, PAP), secretada por el páncreas y que se puede medir en la muestra de gota de sangre seca (33,34). La sensibilidad de la estrategia TIR + PAP parece ser similar a la de la TIR + ADN, pero la especificidad es menor según los resultados de los ensayos que se están realizando (34,35). Se necesitan más estudios para evaluar la posibilidad de su implementación en los programas de cribado como combinación con la TIR y reemplazando al estudio genético, aunque los resultados son muy alentadores.

## ALGORITMOS EN LOS PROGRAMAS DE CRIBADO NEONATAL

Existen distintas estrategias en las diferentes regiones, de acuerdo con la frecuencia de mutaciones y el coste económico de las mismas.

### TIR/TIR

Las muestras de sangre se obtienen mediante punción en el talón entre el 3º y 5º día de vida. El punto de corte de los valores varía según los programas entre el percentil 95 al 99,5, considerando los valores bajos más sensibles pero menos específicos, y presentando con los valores altos menor porcentaje de falsos positivos pero mayor riesgo de falsos negativos. Hay que tener en cuenta que en algunos de los programas los valores límites han sido modificados en el transcurso del estudio y adaptados para cada población, especialmente por las influencias de las corrientes inmigratorias (28). Si las muestras analizadas para determinar la TIR presentan valores normales, se considera el cribado negativo y se comunica así a la familia. Todo niño cuyo nivel de TIR es superior al valor establecido vuelve a ser examinado con una segunda determinación de TIR (TIR-2) entre los 25 y 40 días de vida. Si los valores de la TIR-2 son normales, el cribado se considera negativo. Todas las muestras con valores superiores a los establecidos para este segundo TIR se consideran positivas, y a todos los niños incluidos en este grupo, de acuerdo con el protocolo, se les practica una prueba del sudor en su Centro de referencia.

Los programas de CN que utilizan la estrategia de dos determinaciones tienen la ventaja de reducir el número de falsos positivos y de evitar la identificación de portadores al no estudiar mutaciones, pero cabe la posibilidad de que algún niño afecto de FQ presente valores normales de TIR-2 o simplemente que no acudan a la práctica de la segunda determinación.

### TIR/ADN/TIR o TIR/TIR/ADN

Tras la identificación del gen de la FQ es posible investigar la mutación de forma directa y establecer la estrategia de combinar la determinación de la TIR y el análisis del ADN; aunque solo en las muestras de TIR elevada parece la acción más adecuada. La mayoría de los programas de detección precoz han incluido el diagnóstico molecular de las muestras, aumentando la sensibilidad y la especificidad. Inicialmente, se determinaba la mutación F508del, que es predominante en las poblaciones de raza blanca del norte de Europa y de América del Norte, pero con incidencias más bajas en la zona mediterránea y otras áreas. Por lo tanto, en estas regiones su sola identificación llevaría a que muchos pacientes con FQ se escaparan al cribado. El principal problema de este protocolo deriva de la heterogeneidad del gen *CFTR*, ya que hasta el momento se han identificado más de 1900 mutaciones, casi todas con frecuencias menores al 1%. Como consecuencia de esto, en la actualidad se ha extendido el análisis del ADN a otras mutaciones. Cada región debería tener muy en cuenta la prevalencia de las mismas y crear un kit adecuado de las mutaciones que causen enfermedad a fin de evitar situaciones que lleven a diagnósticos no concluyentes (36). En los últimos años se han publicado una serie de guías de consensos europeas y de Norteamérica que tratan en profundidad y de manera integral los programas de CNFQ y que son imprescindibles para todos aquellos interesados en el tema (10,37,38).

Dentro de la utilización del análisis molecular existen 2 estrategias: TIR/ADN/TIR o de un solo paso y TIR/TIR/ADN o de dos pasos.

### TIR/ADN/TIR

Las muestras con valores de TIR elevados son procesadas para el análisis genético mediante un kit, que analiza la presencia de un panel de mutaciones que abarcan al menos el 80% de los alelos mutados en la población estudiada. Si no se detecta ninguna mutación, el cribado se da por negativo. En las muestras con valores de TIR muy elevados y estudio genético negativo, o en los que se detecta una mutación, se solicita una segunda muestra de sangre para la determinación de un TIR-2. Si persiste elevada, se realiza una prueba del sudor o se secuencian todo el gen. Los pacientes con valores elevados de TIR y una o dos mutaciones son derivados a una Unidad de referencia de FQ donde se realiza una prueba del sudor.

### TIR/TIR/ADN

Si las muestras analizadas para determinar la TIR-2 presentan valores superiores a los establecidos, se consideran positivas y a todos los niños incluidos en este grupo se les practica un análisis de mutaciones con la misma muestra de sangre, y una prueba del sudor en su centro de referencia. La estrategia de TIR/TIR /ADN reduce el número de detección de portadores y el número de pruebas del sudor (39).

En resumen, estas diferentes estrategias se suelen aplicar en cada lugar, de acuerdo con la frecuencia de las mutaciones y el coste económico de las mismas. Tras el análisis del gen se pueden identificar dos mutaciones, una mutación o ninguna, y se definirán los diferentes fenotipos.

## INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Cuando un RN presenta un CN positivo se deriva al Centro de referencia para realizar un diagnóstico definitivo. El bebé que presenta dos pruebas del sudor con concentraciones de cloro iguales o superiores a 60 mmol/L, se considera afecto de FQ. Valores entre 30 y 59 mmol/L se deben considerar dudosos o no concluyentes, siendo necesario un seguimiento clínico, la repetición de la prueba del sudor y la realización de estudios más exhaustivos para confirmar o descartar FQ. La prueba del sudor es conveniente realizarla a partir de la segunda-tercera semana de vida y con un peso mayor de 3 kilos (40,41). El técnico responsable de la práctica de la prueba del sudor debe tener amplia experiencia en su realización y los resultados deben ser interpretados por expertos en FQ.

Cuando un RN presenta los dos TIR positivos, una vez sometidos al estudio genético y a la prueba del sudor, se pueden hallar las siguientes situaciones:

- RN que presentan tanto el estudio genético como la prueba del sudor negativos y que serían falsos positivos del programa.
- RN con una sola mutación, con prueba del sudor negativa y, por lo tanto, se consideran como portadores.
- RN con dos mutaciones que causan enfermedad, con prueba del sudor positiva y se consideran enfermos.
- RN con prueba del sudor no concluyente y que presentan un alelo mutado que causa enfermedad y una mutación que no expresa la enfermedad típica, pero que se deben controlar a fin de evaluar la expresión fenotípica de su genotipo.

Este último grupo de RN con una mutación clásica y una prueba del sudor con valores dudosos o incluso negativa, en los que se realiza una ampliación del estudio genético y se identifica una mutación leve de fenotipo incierto, son los que presentan un dilema en el diagnóstico. Entre las mutaciones que se incluyen en esta categoría de “leve” o de fenotipo incierto se encuentran la R117H, 3849+10kb, A455E y P67L entre otras (38). También se ha publicado un aumento de detección de alelos 5T en pacientes con TIR elevado y portadores, al igual que incremento de la detección de L997F en individuos con pancreatitis idiopática recurrente e hipertripsinogenemia al nacer (42).

Como consecuencia del riesgo de tener una segunda mutación leve en los pacientes con hipertripsinogenemia, prueba del sudor dudosa y una mutación, en algunos Centros incluyen una amplia identificación de mutaciones. Por el contrario, algunos consensos concluyen que en los programas de CNFQ no se deberían incluir mutaciones “leves”, ya que la intervención precoz en estos casos no estaría indicada, creando ansiedad a la familia y al equipo médico. Las situaciones de formas leves o diagnósticos dudosos con enfermedad localizada a un solo órgano (*CFTR-related disorders*) o diagnóstico de síndrome metabólico (*CFTR-related metabolic syndrome*, CFMS) están tratadas en el capítulo 12 y en las guías recomendadas (10,38,39,42).

## IMPACTO PSICOLÓGICO EN LOS PADRES Y EN LA PLANIFICACIÓN FAMILIAR

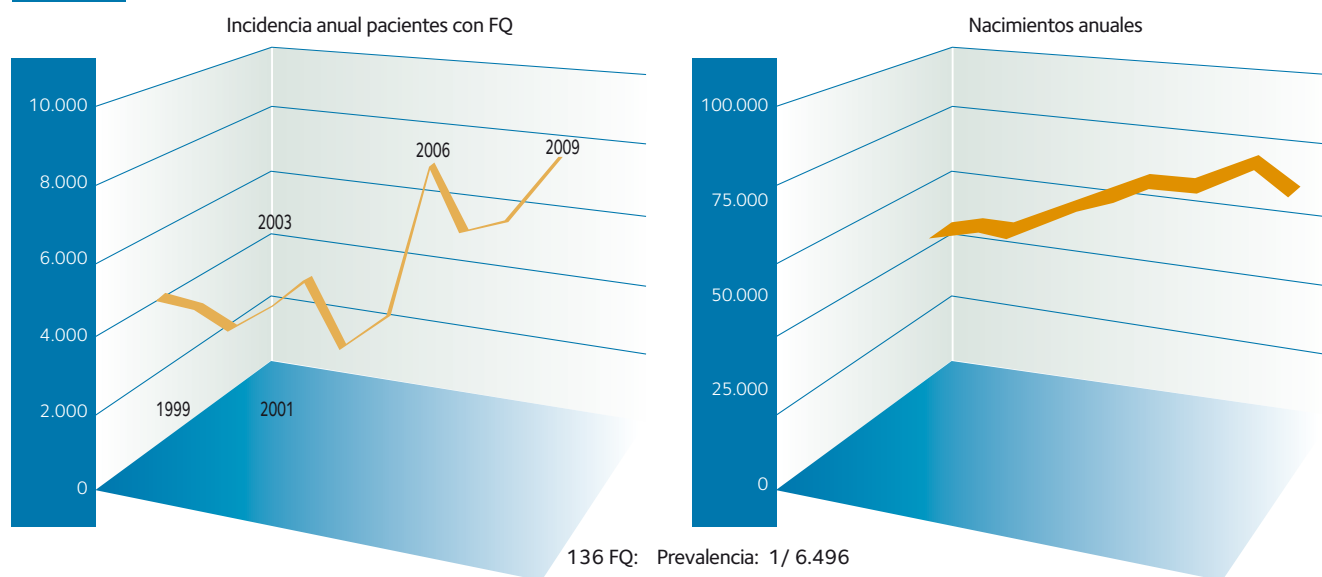
Los aspectos éticos del CNFQ son fundamentales a la hora de ofrecer una adecuada información a los padres, teniendo en cuenta la ansiedad que generan los resultados falsos positivos de la determinación de TIR.

La documentación sobre el programa del cribado es aconsejable suministrarla durante el último trimestre del embarazo, de manera escrita (folleto) explicando el objetivo del programa, los requerimientos de las pruebas, los beneficios previsibles, la probabilidad de resultados no deseables (falsos positivos) y la ansiedad transitoria que puede generarse hasta que se confirme o descarte el diagnóstico (38). El consentimiento informado se obtendrá normalmente por escrito. Como consecuencia del diagnóstico neonatal de un niño con FQ, sus padres son identificados como portadores, y por consiguiente pareja con riesgo de recurrencia, condición en la que está indicado ofrecer un diagnóstico prenatal en los sucesivos embarazos. Las familias deberían tener acceso al asesoramiento genético.

Se ha observado que en regiones donde se ha implantado el CN, como la Bretaña francesa, Véneto, Canadá y Cataluña han disminuido los nacimientos de niños con FQ (Fig. 1), probablemente por varias razones, como el asesoramiento genético tras el diagnóstico tanto prenatal como neonatal, por hallazgos ecográficos sospechosos de la enfermedad durante el embarazo y sus implicaciones de interrupción del embarazo, por los análisis genéticos realizados a los familiares de pacientes con FQ o el estudio de portadores en una determinada área (30,43).

Si tras la ampliación del análisis del gen no hay otra mutación, el individuo se considerará como un portador heterocigoto.

FIGURA 1



**Incidencia anual de FQ y nacimientos anuales en Cataluña.** *La incidencia anual va siendo más baja, pero los nacimientos van en aumento.*

## PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO

Un aspecto importante de la detección precoz de la enfermedad es que permite derivar a los bebés recién diagnosticados a las Unidades de referencia de FQ (13). Por consiguiente, a la hora de implementar un programa de CNFQ, es esencial disponer de un protocolo riguroso que obligue a la derivación inmediata de los casos sospechosos a la Unidad de referencia para la confirmación del diagnóstico (44,45). Todos los Centros especializados en FQ deben contar con un equipo multidisciplinario, formado por diferentes especialistas que incluya a neumólogos, gastroenterólogos, dietistas, enfermeras, fisioterapeutas y asistentes sociales, con experiencia en el manejo de estos pacientes y de disponer de material adecuado y de personal entrenado. El primer paso en estas Unidades de referencia es realizar la prueba del sudor con la determinación cuantitativa de la concentración de cloro. Según los resultados, se clasificarán como falsos positivos, portadores o pacientes con FQ.

Una vez que el bebé se ha diagnosticado de FQ, los controles se deben realizar cada 4-8 semanas o más frecuentemente si hay algún problema clínico. Tras el diagnóstico, los padres deben recibir una clara información sobre la enfermedad, su evolución y los controles que debe recibir su hijo. Así mismo, la Unidad debería ofrecer atención garantizada las 24 horas de acuerdo a la infraestructura de cada Unidad u hospital. A los hermanos se les debe realizar una prueba del sudor, y el estudio genético se debería posponer hasta la edad adulta si no hay dudas en relación al diagnóstico.

Los exámenes clínicos, como se comentan en el capítulo 10, no difieren de cualquier visita normal. En la primera visita se debe realizar una analítica completa que incluya vitaminas liposolubles y la valoración de la función pancreática mediante la medición de elastasa fecal que se debe controlar posteriormente en el caso de que sea normal. El aporte de enzimas pancreáticas y vitaminas se debe realizar de forma inmediata tras el diagnóstico y de acuerdo a lo establecido en el capítulo correspondiente de tratamiento de la afectación pancreática. Se aconseja la lactancia materna. No hay que olvidar que la nutrición es clave en el diagnóstico precoz. El aporte extra de sales también es aconsejable en los meses de altas temperaturas. No hay consenso sobre la realización de pruebas en busca de reflujo gastroesofágico de forma rutinaria (45).

En cuanto a la exploración del aparato respiratorio, se practicará un examen detallado, se determinará la saturación de O<sub>2</sub> de la Hb y se tomará una muestra para cultivo. Se debe atender de forma inmediata toda sintomatología respiratoria que presente el bebé a fin de valorar el posible inicio de una exacerbación respiratoria, y su posible tratamiento sin olvidar la toma adecuada de muestras necesarias para la identificación de virus y bacterias.

La radiografía de tórax se aconseja realizarla en la evaluación inicial y anual o si hay signos respiratorios que sospechen una exacerbación. Aunque no hay evidencias suficientes que avalen la realización de una TC de tórax, en nuestra Unidad (al igual que en otras Unidades) se realiza de manera rutinaria a partir de los 2 años de edad si el paciente está estable, o antes si la aparición de enfermedad respiratoria así lo aconseja. Es imprescindible que se empleen bajas dosis de radiación y cortes espiratorios para valorar patología de vías aéreas periféricas. No hay evidencia suficiente que apoye la práctica rutinaria de las pruebas de función pulmonar en el lactante y niño pequeño. En cuanto a la broncoscopia flexible y la realización de un BAL se debe considerar en los niños sintomáticos que no responden a las terapias estándar. El grupo de Bush de Londres y el grupo AREST FQ de Australia la realizan en el control anual (19,46).

En relación al tratamiento, se deben enseñar las técnicas de fisioterapia respiratoria, aunque en los bebés asintomáticos no hay consenso del momento de su inicio. Además del calendario vacunal obligatorio, los bebés deben recibir la vacuna contra la gripe. No hay consenso sobre la profilaxis contra el VRS (45) aunque en nuestra Unidad se indica de forma rutinaria a los menores de 2 años.

La profilaxis contra el *Staphylococcus aureus* (SA) puede estar indicada, ya que reduce su aislamiento en los cultivos respiratorios en el primer año de vida, pero los resultados clínicos a largo plazo no están claros. Esta es un área de debate, ya que algunos estudios han sugerido una posible asociación entre el uso crónico de cefalexina y un aumento en la aparición de PA. Sin embargo, cada vez son más los centros que la utilizan.

Ante el primer cultivo positivo de PA y aún en el niño asintomático, se debe instaurar un tratamiento precoz y agresivo con el fin de negativizar el cultivo, de acuerdo a lo publicado en varios consensos (22,45). Si el paciente está con síntomas se inicia el tratamiento endovenoso. Se debe implementar una estricta política de segregación para estos bebés con el resto de pacientes pediátricos y en especial con los adultos en aquellas Unidades de FQ mixtas, con el fin de evitar la probable aparición de infecciones cruzadas. De esta manera rentabilizaremos al máximo los beneficios del diagnóstico precoz.

Se recomienda no iniciar un programa de CNFQ si no se dispone de una Unidad de FQ que garantice el correcto control, diagnóstico y tratamiento de los bebés afectados.

## SITUACIÓN EN ESPAÑA

Actualmente en España, de las 17 comunidades que existen, el CNFQ se realiza en 11: Cataluña, Castilla y León, Islas Baleares, Galicia, Aragón, Extremadura, Murcia, País Vasco, Islas Canarias y la Comunidad de Madrid. Andalucía recientemente lo ha iniciado y en breve lo hará la Comunidad Valenciana. Se estima que el programa se ha aplicado globalmente en más de 1,5 millón de recién nacidos, y que han sido diagnosticados más de 300 afectos. Los datos de las diferentes incidencias y porcentajes de las mutaciones de las que se disponen aparecen en las Tablas 1 y 2 respectivamente. Por primera vez disponemos de datos reales, que muestran incidencias menores que las esperadas y publicadas.

### EXPERIENCIA EN CATALUÑA

En Cataluña se implementó dicho programa a partir del mes de septiembre del año 1999 y es la comunidad con más años y experiencia en pacientes con FQ diagnosticados por CN en España debido al amplio número de recién nacidos estudiados (47).

**Tabla 1** Incidencias de FQ en distintas regiones de España

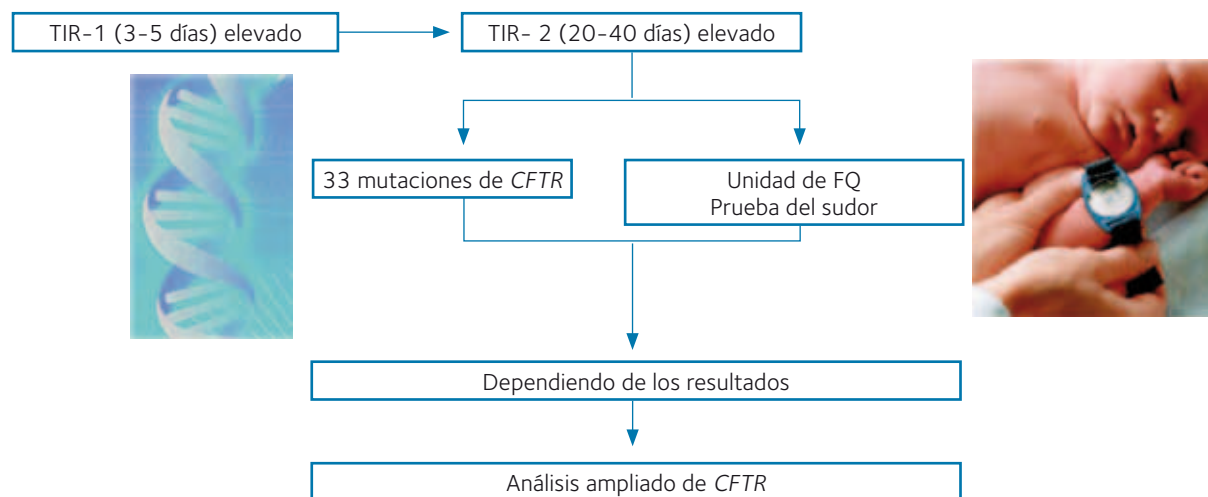
Región	Años	Número de casos estudiados	FQ	Incidencia
Aragón	2	19.200	8	1/ 4.800
Castilla y León	11	243.045	54	1/ 4.500
Cataluña	11	883.481	136	1/ 6.496
Islas Baleares	9	111.402	18	1/ 6.189
Galicia	6	128.456	31	1/ 4.430
Murcia	4	48.392	9	1/ 5.376
País Vasco	2	36.000	6	1/6.000
Canarias	3	36.297	8	1/4.500

Se exponen las diferentes incidencias comunicadas. A la hora de valorar los datos se debe tener en cuenta que cuantos más años de CN más fidedignos son los resultados.

**Tabla 2** Frecuencias de las principales mutaciones identificadas en el cribado neonatal en diferentes regiones de España

Mutaciones de CFTR en los alelos	Castilla y León	Cataluña	I. Baleares	Murcia	Canarias
F508del	60%	53%	51%	50%	55%
G542X	8%	7%	8%		21%
N1303K	2%	4%	3%		6%
L206W	1%	5%	<1%	11%	
R117H	1%	<1%	10%		
R334W					16%

A todos los RN nacidos en Catalunya se les realiza el CNFQ según el protocolo de dos pasos con análisis genético: TIR/TIR/ADN anteriormente descrito (Fig. 2).

**FIGURA 2**


**Cribado neonatal en la FQ en Cataluña.** Determinación del TIR-1 / TIR-2 / ADN + Prueba del sudor.

Todas las muestras estudiadas se remitieron a la Unitat de Cribatge Neonatal IBC.CDB del Hospital Clínic de Barcelona, donde se analizaron para determinar la TIR mediante un método inmunométrico del tipo ELISA que en la actualidad ha sido reemplazado por el de AutoDELFLIA NEONATAL IRT. Tras la determinación del TIR-1, las muestras con valores elevados se repetían para determinar la TIR-2. Aquellas que presentaban valores inferiores a 60 ng/mL se consideraron normales, dándose el cribado por negativo y comunicándose así a la familia.

A todas las muestras con valores positivos (superiores a 60 ng/mL) se les realizaba un análisis de mutaciones en el Centre de Genètica Medica i Molecular-IDIBELL de Barcelona y al RN se le practicaba una prueba del sudor en su centro de referencia. Para evitar en lo posible la ansiedad que esta situación pudiera generar en los padres, se comunica con ellos telefónicamente y por carta.

El Centro de referencia se compromete a practicar el análisis del sudor a partir de las 24 horas del aviso a la familia. Es en esta etapa del estudio de despistaje neonatal cuando el RN y su familia toman contacto con la Unidad de FQ para la realización de la prueba del sudor. El promedio de espera en general no sobrepasa las 48 horas para la realización de una primera visita, prueba del sudor con lectura y resultado en el momento, visita al recién nacido que en el caso de ser diagnosticado de FQ se realiza extracción de sangre para analítica, visita con los padres para explicar su situación e informe final por escrito tanto a los padres como a su pediatra de cabecera.

Desde septiembre de 1999 hasta finales de 2010 se han estudiado 883.481 recién nacidos, entre los que se han detectado 15.432 (1,7%) con valores altos de TIR-1, y de estos en 4.873 (0,5%) la TIR-2 fue de nuevo positiva.

Los RN con dos mutaciones y prueba del sudor positiva fueron diagnosticados como pacientes con FQ y continúan en seguimiento en las Unidades de referencia. En los RN con una o ninguna mutación y prueba del sudor positiva se ha seguido el protocolo de ampliación del estudio molecular con la secuenciación del gen.

Se han diagnosticado 136 pacientes con FQ: 106 por el CN y 30 por otras causas (21 por íleo meconial, 3 por historia familiar, 5 falsos negativos y uno fallecido por no seguir el protocolo). Además, se han diagnosticado 194 portadores y 25 pacientes con diagnóstico no concluyente de FQ.

El estudio molecular ha permitido identificar 55 mutaciones. Un 55% de los alelos de pacientes con FQ le corresponden a la mutación F508del, siendo esta la mutación más prevalente, un 7% la G542X, un 5% la L206W y un 4% la N1303K. El resto de mutaciones tiene una frecuencia menor al 1%, que evidencian la elevada heterogeneidad molecular de la población en estudio. En 6 casos, el primer estudio genético fue negativo para los 2 alelos, y por presentar una prueba del sudor con valores dudosos se realizó una ampliación del estudio genético con la identificación de las 2 mutaciones en alelos diferentes y el diagnóstico final de FQ.

En cuanto a la prueba del sudor, se han encontrado valores dudosos o incluso normales asociados con mutaciones leves, como por ejemplo con las mutaciones L206W, R334W, R117H o la L967S.

Por otra parte, el Programa ha permitido determinar la incidencia de FQ en Cataluña, que con los datos recogidos, se estima en 1/6.496.

### **SEGUIMIENTO DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS POR CNFQ EN LA UNIDAD DEL HOSPITAL VALL D'HEBRON (CATALUÑA)**

En nuestra Unidad se controlan 70 pacientes de los 136 con diagnóstico de FQ por CN en Cataluña, excluidos los de íleo meconial, falsos negativos o con diagnóstico por antecedentes familiares.

En cuanto a las mutaciones, la F508del está presente en el 52% de los alelos, seguida de la G542X en un 5%. Cabe destacar que controlamos 6 pacientes con L506W, dos con prueba del sudor positiva y los otros cuatro con valores entre 40-60 mmol/L.

Otro dato sumamente interesante es que los valores de vitamina E en sangre en el momento de la visita de diagnóstico eran bajos casi en el 50% de los niños afectados, y el 79% presentaban ya insuficiencia pancreática (IP). El porcentaje elevado de pacientes con suficiencia pancreática (21%) difiere de otras series y está en relación a la presencia de mutaciones más leves. De estos, tres pacientes han desarrollado IP con posterioridad.

En cuanto a la función pulmonar, de los datos disponibles en pacientes colaboradores a partir de los 5 años, todos los valores del FEV<sub>1</sub> se encuentran dentro de límites normales (superior al 80% del valor predicho) excepto en uno de los pacientes explorados.

En cuanto al estudio de la afectación pulmonar precoz mediante imágenes, se han realizado a 58 pacientes una TC de tórax con cortes espiratorios o en decúbitos laterales para valorar patología de vías aéreas periféricas. Entre los 4 y 5 años de edad, el 53,4% ya presentaba patrón en mosaico y el 17% bronquiectasias. El 16% de los pacientes presentaban colonización crónica por SA en su seguimiento actual. Con respecto a la colonización por PA, se ha detectado en el 68 % de los pacientes a una edad mediana de 28 meses (6 a 60 meses) y ningún paciente presenta colonización crónica en los 12 años en que se aplica el programa de CN salvo en un caso. Hasta hace pocos años la erradicación de este microorganismo era prácticamente imposible, y este resultado es uno de los principales logros, si no el más importante, de este programa.

### COMO FINAL DEL CAPÍTULO DEL CNFQ, SE PUEDE RESUMIR EN UNA FRASE...

La V Conferencia Internacional sobre Cribado Neonatal en la FQ aconseja impulsar el cribado neonatal, ya que se dispone de un método de alta sensibilidad y especificidad y hay pruebas suficientes sobre su beneficio (48). *John Dodge*, en un artículo referente a ¿si el cribado neonatal en la FQ está justificado? concluye diciendo: "ahora es el turno de los que se oponen al cribaje explicar por qué no lo aconsejan".

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry. Annual Data Report 2009. Bethesda, Maryland.
2. Wolfenden LL, Schechter MS. Genetic and non-genetic determinants of outcomes in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev.* 2009;10(1):32-6.
3. Sims EJ, McCormick J, Mehta G, Mehta A; UK CF Database Steering Committee. Newborn screening for cystic fibrosis is associated with reduced treatment intensity. *J Pediatr.* 2005;147(3):306-11.
4. Sims EJ, Clark A, McCormick J, Mehta G, Connett G, Mehta A; United Kingdom Cystic Fibrosis Database Steering Committee. Cystic fibrosis diagnosed after 2 months of age leads to worse outcomes and requires more therapy. *Pediatrics.* 2007;119(1):19-28.
5. Lai HJ, Cheng Y, Farrell PM. The survival advantage of patients with cystic fibrosis diagnosed through neonatal screening: evidence from the United States Cystic Fibrosis Foundation registry data. *J Pediatr.* 2005;147(3 Suppl):S57-63.
6. Dijk FN, McKAy K, Barzi F, Gaskin KJ, Fitzgerald DA. Improved survival in cystic fibrosis patients diagnosed by newborn screening compared to a historical cohort from the same centre. *Arch Dis Child.* 2011;96(12):1118-23.
7. Kosciak RL, Lai HJ, Laxova A, Zaremba KM, Kosorok MR, Douglas JA, et al. Preventing early, prolonged vitamin E deficiency: an opportunity for better cognitive outcomes via early diagnosis through neonatal screening. *J Pediatr.* 2005;147(3 Suppl):S51-6.
8. Southern KW, Mèrelle MM, Dankert-Roelse JE, Nagelkerke AD. Newborn screening for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(1):CD001402.
9. Grosse SD, Rosenfeld M, Devine OJ, Lai HJ, Farrell PM. Potential impact of newborn screening for cystic fibrosis on child survival: A systematic review and analysis. *J Pediatr.* 2006;149(3):362-6.
10. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr.* 2008;153(2):S4-S14.
11. Colombo C, Littlewood J. The implementation of standards of care in Europe: State of the art. *J Cyst Fibros.* 2011;10(Suppl 2):S7-15.
12. Farrell PM, Kosorok MR, Rock MJ, Laxova A, Zeng L, Lai HC, et al. Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth. Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group. *Pediatrics.* 2001;107(1):1-13.
13. Bowler IM, Estlin EJ, Littlewood JM. Cystic fibrosis in Asians. *Arch Dis Child.* 1993;68(1):120-2.
14. Gartner S, Cobos N. Cribado neonatal para la Fibrosis Quística. *An Pediatr (Barc).* 2009;71(6):481-2.
15. Siret D, Branger B, Storni V, Bretaudeau G, Dagorne M, Moisan-Petit V, et al. Does neonatal screening of cystic fibrosis affect outcome? Comparative study of two cohorts in Brittany and Loire-Atlantique with follow-up after ten years. *Arch Pediatr.* 2000;7(11):1154-62.
16. Munck A, French Association For Neonatal Screening, Paris, France. Update on cystic fibrosis neonatal screening over France: 2002, one year experience. *Pediatr Pulmonol.* 2003;Supl 25:222.
17. Hall GL, Logie KM, Parsons F, Schulzke SM, Nolan G, Murray C, et al. Air trapping on Chest CT is associated with worse ventilation distribution in infants with cystic fibrosis diagnosed following newborn screening. *PLoS One.* 2011;6(8):e23932.
18. Sly PD, Brennan S, Gangell C, de Klerk N, Murray C, Mott L, et al. Lung disease at diagnosis in infants with cystic fibrosis detected by newborn screening. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(2):146-52.
19. Stick SM, Brennan S, Murray C, Douglas T, von Ungern-Sternberg BS, Garratt LW, et al. Bronchiectasis in infants and preschool children diagnosed with cystic fibrosis after newborn screening. *J Pediatr.* 2009;155(5):623-8.e1.
20. Mott LS, Gangell CL, Murray CP, Stick SM, Sly PD. Bronchiectasis in an asymptomatic infant with cystic fibrosis diagnosed following newborn screening. *J Cyst Fibros.* 2009;8(4):285-7.
21. de Jong PA, Nakano Y, Lequin MH, Mayo JR, Woods R, Paré PD, et al. Progressive damage on high resolution computed tomography despite stable lung function in cystic fibrosis. *Eur Respir J.* 2004;23(1):93-7.
22. Gartner S, Moreno A, Cobos N. Tratamiento de la enfermedad respiratoria en la fibrosis quística En: Cobos N, Perez-Yarza EG, editores. *Tratado de Neumología Pediátrica.* Madrid: Ergon; 2008. p. 849-66.
23. Wainwright CE, Vidmar S, Armstrong DS, Byrnes CA, Carlin JB, Cheney J, et al. Effect of bronchoalveolar lavage-directed therapy on *Pseudomonas aeruginosa* infection and structural lung injury in children with cystic fibrosis: a randomized trial. *JAMA.* 2011;306(2):163-71.



24. Crossley JR, Elliott RB, Smith PA. Dried-blood spot screening for cystic fibrosis in the newborn. *Lancet*. 1979;1(8114):472-4.
25. Munck A, Dhondt JL, Sahler C, Roussey M. Implementation of the French nationwide cystic fibrosis newborn screening program. *J Pediatr*. 2008;153(2):228-33.
26. Massie J, Clements B; Australian Paediatric Respiratory Group. Diagnosis of cystic fibrosis after newborn screening: the Australasian experience--twenty years and five million babies later: a consensus statement from the Australasian Paediatric Respiratory Group. *Pediatr Pulmonol*. 2005;39(5):440-6.
27. Korzeniewski SJ, Young WI, Hawkins HC, Cavanagh K, Nasr SZ, Langbo C, et al. Variation in immunoreactive trypsinogen concentrations among Michigan newborns and implications for cystic fibrosis newborn screening. *Pediatr Pulmonol*. 2011;46(2):125-30.
28. Castellani C, Benetazzo MG, Bonizzato A, Pignatti PF, Mastella G. Cystic fibrosis mutations in heterozygous newborns with hypertrypsinemia and low sweat chloride. *Am J Hum Genet*. 1999;64(1):303-4.
29. Scotet V, Assael BM, Duguéproux I, Tamani A, Audrézet MP, Férec C, et al. Time trends in birth incidence of cystic fibrosis in two European areas: data from newborn screening programs. *J Pediatr*. 2008;152(1):25-32.
30. Yamaguchi A, Nepote JA, Kadivar M, Tagami Y, Fukushi M, Kikuchi Y, et al. Allele specific PCR with microfluorometry: application to the detection of del F508 mutation in cystic fibrosis. *Clin Chim Acta*. 2002;316(1-2):147-54.
31. Dequeker E, Cuppens H, Dodge J, Estivill X, Goossens M, Pignatti PF, et al. Recommendations for quality improvement in genetic testing for cystic fibrosis. European Concerted Action on Cystic Fibrosis. *Eur J Hum Genet*. 2000;8 Suppl 2:S2-24.
32. Dequeker E, Stuhmann M, Morris MA, Casals T, Castellani C, Claustres M, et al. Best practice guidelines for molecular genetic diagnosis of cystic fibrosis and CFTR-related disorders updated European recommendations. *Eur J Hum Genet*. 2009;17(1): 51-65.
33. Sarles J, Berthéze P, Le Louarn C, Somma C, Perini JM, Catheline M, et al. Combining immunoreactive trypsinogen and pancreatitis-associated protein assays, a method of newborn screening for cystic fibrosis that avoids DNA analysis. *J Pediatr*. 2005;147(3):302-5.
34. Stopsack M, Hammermann J. Improved cut off combination for IRT and PAP in Newborn Screening for Cystic Fibrosis. *Clin Biochem*. 2011;44(7):545.
35. Sommerburg O, Lindner M, Muckenthaler M, Kohlmüller D, Leible S, Feneberg R, et al. Initial evaluation of a biochemical cystic fibrosis newborn screening by sequential analysis of immunoreactive trypsinogen and pancreatitis-associated protein (IRT/PAP) as a strategy that does not involve DNA testing in a northern European population. *J Inherit Metab Dis*. 2010;33(Suppl 2):S263-71.
36. Casals T, Ramos MD, Gimenez J, Larriba S, Nunes V, Estivill X. High heterogeneity for CF in Spanish families: 75% account for 90% of chromosomes. *Hum Genet*. 1997;101(3):365-70.
37. 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(3):153-73.
38. Borowitz D, Parad R, Sharp JK, Sabadosa KA, Robinson KA, Rock MJ et al. Cystic Fibrosis Foundation: Practice guidelines for the management of infants with cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-related metabolic syndrome during the first two years of life and beyond. *J Pediatr*. 2009;155(6 Suppl):S106-16.
39. Sontag MK, Wright D, Beebe J, Accurso FJ, Sagel SD. A new cystic fibrosis newborn screening algorithm: IRT/IRT1↑/DNA. *J Pediatr*. 2009;155(5):618-22.
40. De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, Taylor C, Cuppens H, Dodge J, et al. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax*. 2006;61(7):627-35.
41. Mayell SJ, Munck A, Craig JV, Sermet I, Brownlee KG, Schwarz MJ, et al. A European consensus for the evaluation and management of infants with an equivocal diagnosis following newborn screening for cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2009;8(1):71-8.
42. Gomez Lira M, Benetazzo MG, Marzari MG, Bombieri C, Belpinati F, Castellani C, et al. High frequency of cystic fibrosis transmembrane regulator mutation L997F in patients with recurrent idiopathic pancreatitis and in newborns with hypertrypsinemia. *Am J Hum Genet*. 2000;66(6):2013-4.
43. Castellani C, Massie J. Emerging issues in cystic fibrosis newborn screening. *Curr Opin Pulm Med*. 2010;16(6):584-90.
44. Barrio Gómez de Agüero MI, García Hernández G, Gartner S; Grupo de Trabajo de Fibrosis Quística. Protocolo de diagnóstico y seguimiento de los pacientes con fibrosis quística. *An Pediatr (Barc)*. 2009;71(3):250-64.
45. Sermet-Gaudelus I, Mayell SJ, Southern KW; European Cystic Fibrosis Society (ECFS), Neonatal Screening Working Group. Guidelines on the early management of infants diagnosed with cystic fibrosis following newborn screening. *J Cyst Fibros*. 2010;9(5):323-9.
46. Staffler P, Davies JC, Balfour-Lynn IM, Rosenthal M, Bush A. Bronchoscopy in cystic fibrosis infants diagnosed by newborn screening. *Pediatr Pulmonol*. 2011;46(7):696-700.
47. Gartner S, Casals T, Marin JL, Seculi JL, Asensio O, Hernandez JL et al. Neonatal screening in Cataluña: 10 years of experience. *J Cyst Fibros*. 2010;9 (Suppl 1):S9.
48. Dodge JA. Why screen for cystic fibrosis? A clinician's view. *Acta Paediatr*. 1999; 88(432):28-32.





## Capítulo 10

---

# PROTOCOLO DE CONTROL Y SEGUIMIENTO

---

**Gloria García Hernández**

Unidad Multidisciplinaria de Fibrosis Quística  
Neumología Pediátrica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

**María Teresa Martínez Martínez**

Unidad Multidisciplinaria de Fibrosis Quística  
Neumología de Adultos. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

La Fibrosis Quística (FQ) es una enfermedad poco frecuente, compleja y crónica que requiere un enfoque integral y un tratamiento continuado durante toda la vida. La atención proporcionada al paciente, por parte de un equipo de profesionales con experiencia, es esencial para su manejo y para la obtención de buenos resultados. De hecho, el cuidado recibido en los centros con Unidades Multidisciplinarias de Fibrosis Quística (UMFQ) se asocia con una mayor supervivencia y calidad de vida (1). Esta atención requiere evaluaciones clínicas periódicas, que incluirán la detección de complicaciones, y cuya frecuencia dependerá del grado de afectación de los pacientes.

Para optimizar los cuidados proporcionados sería aconsejable que las UMFQ constaran de una Unidad Pediátrica y una Unidad de Adultos, existiendo una consulta de transición que garantizara la transferencia de los niños a la Unidad de Adultos de una manera fluida e impecable. La edad de transición se situaría entre los 16 y los 18 años, dependiendo de la madurez social y del estado de salud del adolescente. El coordinador de la UMFQ sería el responsable de la coordinación e integración de las dos Unidades.

Se han elaborado varias guías de evaluación y seguimiento que pretenden servir de ayuda a los profesionales, a la vez que prevenir, detectar y retrasar el deterioro clínico de los pacientes. Sin embargo, presentan bastantes discrepancias entre ellas. Nosotros hemos elaborado este capítulo siguiendo las recomendaciones del Documento de Consenso adoptado por los Centros de FQ Europeos (2) y las guías de práctica clínica americana (3), aunque con algunas modificaciones que nos han parecido oportunas y razonables para adaptarlas al Sistema Sanitario Español.

## ATENCIÓN EN LA CONSULTA EXTERNA

Los pacientes con FQ deben ser atendidos en locales con una ubicación específica, dentro del hospital, y accesibles a todos los miembros del equipo multidisciplinario. Aquellos que presentan infección por el complejo *Burkholderia cepacia* o por *S. aureus* meticilin resistente tendrían que acudir en días diferentes o ser vistos en otras instalaciones (4,5). También deberían contemplarse consultas distintas para pacientes con y sin colonización por *Pseudomonas aeruginosa* (6). En cualquier caso es recomendable adoptar las medidas pertinentes encaminadas a evitar infecciones cruzadas.

Los pacientes deben ser atendidos en la consulta cada 1-3 meses, dependiendo de su edad y gravedad. Los lactantes recién diagnosticados o los pacientes con enfermedad grave deben acudir más a menudo, mientras que aquellos que presentan fenotipos leves pueden hacerlo con menor frecuencia, incluso cada 6 meses. Es importante asegurarse de que se cuenta con el tiempo suficiente para atender a cada paciente en todas sus necesidades. También debe contemplarse la consulta sin cita previa para situaciones más urgentes, y la consulta telefónica.

Cada consulta debe incluir un interrogatorio sobre las manifestaciones de la enfermedad (pulmonares, digestivas, otras), así como una exploración física y pruebas complementarias, si están indicadas. Se debe revisar la medicación prescrita y cualquier cambio realizado en el tratamiento desde la visita anterior, así como su adherencia al mismo (7,8).

Un factor importante a tener en cuenta es que cuando una enfermedad se manifiesta de forma temprana es difícil, para el que la padece y para sus familiares, comparar su estado de salud con la normalidad. Por esa razón, el paciente puede tener una percepción de su salud muy diferente de la real (9). Una ventaja de las UMFQ es el poder disponer de un historial clínico continuado, lo que hace posible detectar cambios sutiles, en muchos casos ni siquiera sospechados por el paciente, y de esa manera realizar intervenciones precoces que puedan enlentecer la progresión de la enfermedad. Esta circunstancia se hace más patente en el caso de los niños diagnosticados por cribado neonatal.

Además de la anamnesis correspondiente, en cada visita se realizará un examen físico general para detectar manifestaciones pulmonares, digestivas y nutricionales. Al menos una vez al año se realizará una exploración más completa que incluya una revisión oftalmológica y una audiometría, especialmente si el paciente está recibiendo tratamiento con fármacos que puedan alterar estas funciones.

En la actualidad se dispone de cuestionarios específicos que intentan valorar el estado de salud de paciente con FQ y su calidad de vida, como el *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised* (CFQ-R) (10). Este cuestionario está traducido al español y puede aplicarse a niños, a partir de los 6 años, a sus padres o cuidadores y adultos. Otros cuestionarios, como el *St George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ) o el *Respiratory and Systemic Symptoms Questionnaire* (RSSQ) están diseñados para aplicarlos a pacientes adultos con patología pulmonar crónica y pueden ser de ayuda en algunos casos.

Existen varios sistemas de puntuación que miden, de forma general, el estado físico del paciente. Ninguno lo hace de forma satisfactoria y para cualquier edad, ni detecta el inicio de la exacerbación respiratoria. De ellos, el más empleado es el Schwachman-Kulczycki modificado por Doershuk, y puede tener cierta aplicabilidad, especialmente en la edad pediátrica (Tabla 1).

Las revisiones periódicas en la UMFQ no deben excluir las visitas rutinarias al pediatra o médico de Atención Primaria, con los que la UMFQ debe mantener una comunicación fluida, para que estos supervisen el estado general de salud del paciente y le incluyan en los calendarios rutinarios de vacunación, así como en los programas preventivos de salud vigentes en cada comunidad autónoma.

A continuación se desglosan los aspectos más importantes a tener en cuenta en la anamnesis y exploración por aparatos, así como las pruebas complementarias recomendadas, cuyo resumen se puede encontrar en la Tabla 2.

Tabla 1 Sistema de puntuación de Shwachman-Kulczycki modificado por Doershuk

Grado	Ptos	Actividad general	Exploración física	Crecimiento y nutrición	Radiología tórax
<b>EXCELENTE</b> (86-100)	25	Normal Tolerancia al ejercicio normal Desarrollo motor normal Personalidad normal Asistencia al colegio normal	No tose Pulso y respiración normales No enfisema Auscultación normal No cargado de hombros No acropaquias	Peso y talla >P25 Masa muscular y tono normales Grasa subcutánea normal Buen apetito Heces normales o casi normales Maduración sexual normal	No enfisema No aumento de trama broncovascular No infiltrados o atelectasias
<b>BUENO</b> (71-85)	20	Ligera limitación a la actividad física intensa Cansancio al final del día o tras ejercicio prolongado Menos activo Rango bajo de la normalidad del desarrollo motor Ocasionalmente irritable o pasivo Aceptable escolarización	Tos débil ocasional Carraspera Pulso y respiraciones normales Respiración ruda; roncus localizados o espiración alargada ocasional No cargado de hombros Acropaquias +	Talla y peso >P10 Masa muscular y tono normales Disminución ligera de grasa subcutánea Apetito normal Heces más frecuentes y ligeramente anormales Retraso leve de maduración sexual	Mínimo enfisema Ligero aumento de trama broncovascular No infiltrados ni atelectasias
<b>LEVE</b> (56-70)	15	Se cansa tras el ejercicio Descansa durante el día Moderadamente inactivo Ligero retraso motor Pasivo o irritable Escasa asistencia al colegio	Tos crónica leve no repetitiva al levantarse, después del ejercicio o con el llanto u ocasionalmente durante el día No tos nocturna Pulso y respiraciones ligeramente aumentados Aumento diámetro A P de tórax Estertores gruesos localizados. Roncus o sibilancias ocasionales Moderadamente cargado de hombros Acropaquias + / + +	Talla y peso >P3 Peso menor que talla Tono y masa muscular algo disminuidos Disminución de grasa subcutánea. Abdomen ligeramente distendido Falta de apetito Heces anormales pero formadas. Maduración sexual retrasada	Enfisema moderado Aumento diámetro anteroposterior Pulmón más radioluciente Diafragmas moderadamente deprimidos Aumento de trama broncovascular Atelectasias localizadas o parcheadas Infiltrados transitorios ocasionales
<b>MODERADO</b> (41-55)	10	Actividad física y tolerancia a ejercicio limitadas Disnea tras ejercicio Moderado retraso motor Perezoso, apático Quisquilloso, irritable Pobre escolarización Profesor particular	Tos crónica frecuente, repetitiva, productiva y rara vez paroxística Pulso y respiraciones moderadamente elevados Enfisema moderado grave Deformación torácica Estertores, roncus o sibilancias usualmente presentes y a menudo generalizados Cargado de hombros y cabeza adelantada Acropaquias + + / + + +	Talla y peso <P3 Peso menor que talla Masa muscular y tono escasos Marcada disminución de grasa subcutánea Distensión abdominal moderada Poco apetito Heces poco formadas, voluminosas, grasas y malolientes Fallo de maduración sexual sin brote de crecimiento puberal	Enfisema marcado Acentuado aumento diámetro anteroposterior Marcada depresión diafragmática. Silueta cardíaca pequeña Áreas generalizadas de atelectasia Ocasionalmente atelectasias segmentarias o lobares a menudo transitorias Foco de infiltrado persistente Quistes localizados Marcado aumento trama broncovascular
<b>GRAVE</b> (< 41)	5	Limitación grave de la actividad Disnea y ortopnea Inactivo y confinado en cama o silla Retraso motor grave Apático o irritable No puede ir al colegio	Tos grave paroxística, frecuente y productiva; a menudo emetizante y hemoptoica Tos nocturna Taquipnea y taquicardia Tórax rígido. Enfisema grave Estertores finos generalizados, roncus, sibilancias y espiración audible Inadecuada actitud postural Acropaquias + + + / + + + + A menudo cianosis	Malnutrición y talla baja Musculatura escasa, debilidad muscular, abdomen abultado Ausencia de grasa subcutánea No crece y a menudo pierde peso Heces voluminosas, frecuentes, malolientes y grasas Abdomen distendido A menudo prolapso rectal	Cambios extensos Enfisema grave Atelectasias, infiltrados y quistes generalizados Bronquiectasias, abscesos Atelectasia lobar persistente

Tabla 2 Frecuencia de la realización de pruebas complementarias en pacientes estables

Aparato respiratorio	
Espujo/frotis faríngeo	En cada visita
Espirometría	En cada visita
Pletismografía	Anual
F. pulmonar completa	Según gravedad del paciente
Radiografía de tórax	Cada 4 años
TCAR torácica	Cada 4 años
Pulsioximetría nocturna	Si $FEV_1 \leq 50\%$
Aparato digestivo/nutrición	
Hemograma	6-12 meses
Bioquímica sanguínea	6-12 meses
Tiempo coagulación	6-12 meses
Vitaminas liposolubles	6-12 meses
Ca, Fe, Zn, Mg	6-12 meses
Van de Kamer (IP)	6-12 meses
Elastasa (SP)	anual
Análisis de orina	anual
Ecografía abdominal	cada 1-2 años
Otras determinaciones	
Curva de glucemia >10 años	Cada 2 años
Curva de glucemia >16 años	Cada año
Densitometría >12 años	Cada 2-3 años

TCAR: tomografía axial computarizada de alta resolución.  $FEV_1$ : volumen espiratorio forzado en el primer segundo. IP: insuficiencia pancreática. SP: suficiencia pancreática.

## NUTRICIÓN Y APARATO DIGESTIVO

La valoración del estado nutricional tendría que incluir una historia cualitativa de la dieta, al menos una vez al año. Esta debería incorporar información sobre los cambios en el apetito, suplementos nutricionales recibidos, patrones alimentarios, comportamiento con la comida, ingesta de enzimas pancreáticas, incluyendo dosis, horario, momento y forma de su administración, así como grado de conocimiento sobre el ajuste de dosis al contenido graso de las comidas extra o tentempiés. Además de las necesidades dietéticas propias de la edad y sexo del paciente, hay que considerar aquellas derivadas de la participación en actividades deportivas o el gasto ocasionado por las infecciones respiratorias (11). En aquellos pacientes que presenten un estado de nutrición o crecimiento subóptimo se deberá realizar una encuesta dietética de los alimentos ingeridos durante tres días, valorada de forma cuantitativa por el dietista de la UMFQ (12).

En cada visita se anotarán los cambios que puedan existir en los síntomas abdominales, como náuseas, vómitos (incluyendo los relacionados con los accesos de tos), sensación de saciedad o dolor. Respecto a este último, se procurará definir su localización, frecuencia y síntomas acompañantes. Es importante interrogar sobre la presencia de cualquier sangrado gastrointestinal (hematemesis, melena) que haya ocurrido.

Los cambios en el ritmo intestinal o en el aspecto y consistencia de las heces pueden alertar sobre la presencia de malabsorción. En los niños mayores o en los adolescentes esta información puede ser más difícil de obtener. En cualquier caso, su confirmación deberá realizarse mediante la determinación de las grasas en heces.

La información en este apartado se completará con el tratamiento habitual recibido: enzimas pancreáticas, vitaminas, antiácidos, bloqueadores H<sub>2</sub>, procinéticos y ácido ursodeoxicólico. Se harán constar las dosis y frecuencia de administración, así como los cambios operados desde la anterior revisión.

En cada visita es imprescindible recoger los parámetros más relevantes relacionados con el estado nutricional, como el peso y la talla, así como el índice de masa corporal (IMC) (13). En la edad pediátrica los resultados deben acompañarse de los respectivos percentiles, sin olvidar la medición del perímetro cefálico en los lactantes. Al menos una vez al año se realizarán medidas antropométricas completas y se valorará la velocidad de crecimiento en los niños. A partir de los 10 años se constatará la aparición de los caracteres sexuales secundarios y se clasificará su desarrollo según los criterios de Tanner y Whitehouse.

La exploración abdominal debe ser completada con la palpación, incluyendo el tamaño y consistencia del hígado, bazo u otras masas palpables, reseñando la presencia de distensión abdominal y/o ruidos intestinales. La exploración rectal estaría indicada si hubiera antecedentes de prolapso, sangrado o dolor con la defecación.

### **APARATO RESPIRATORIO Y ORL**

Para la valoración de las manifestaciones respiratorias se aconseja interrogar sobre el número de exacerbaciones que el paciente ha presentado desde la anterior visita, o si ha habido cambios en los síntomas y signos respiratorios habituales: tos, expectoración, disnea. Además, es importante valorar si el número de reagudizaciones ha cambiado significativamente respecto a las previamente recogidas, y documentar si se ha detectado algún factor precipitante o agravante.

La anamnesis debe incluir una descripción de la tos (características, frecuencia, horario, gravedad, factores precipitantes), así como variaciones acaecidas respecto a visitas previas. Si existe expectoración debe recogerse la cantidad diaria, su color, fluidez, presencia o no de sangre. Otros síntomas sobre los que hay que interrogar al paciente serían la disnea y el dolor pleurítico, sin olvidar la exposición a agentes nocivos medioambientales, fundamentalmente el humo de tabaco y la contaminación. Por último, hay que preguntar sobre la tolerancia al ejercicio, ya que si se detecta alguna disminución respecto a la actividad previa, puede ser una señal que alerte del empeoramiento del paciente.

Las complicaciones respiratorias son frecuentes y el clínico debe estar atento a su aparición. Incluye las siguientes: sibilancias, aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA), atelectasias persistentes, neumotórax y hemoptisis (14).

No debemos olvidar interrogar al paciente sobre síntomas de las vías respiratorias superiores, como congestión nasal, dolor en senos paranasales, presencia de rinorrea o halitosis (15).

En cada visita se debe registrar toda la medicación recibida (antibióticos, broncodilatadores, agentes mucolíticos y antiinflamatorios), especificando el tipo, la dosis, la vía de administración, la frecuencia y el orden de administración, así como su relación con la fisioterapia respiratoria. También se intentará averiguar el grado de cumplimiento, los problemas que puedan haber surgido con los aparatos de nebulización o con la preparación de la medicación y la aparición de efectos secundarios (16). Es importante detectar la presencia de reacciones adversas, y si estas se producen, hacerlas constar en lugar destacado en la historia clínica. Es conveniente que la enfermera de la UMFAQ revise periódicamente las técnicas de inhalación y el estado de los aparatos empleados.

Si el paciente recibe oxigenoterapia domiciliar se registrará la FiO<sub>2</sub> administrada y el número de horas establecido. Si está sometido a ventilación no invasiva se incluirán los parámetros de la misma y su tolerancia (17). La fisioterapia respiratoria merece una atención especial y debe ser revisada periódicamente por el médico rehabilitador (18), que especificará el tipo de fisioterapia prescrita así como la utilización de dispositivos para el aclaramiento



de la vía aérea (acapella, flutter, chaleco vibratorio, etc.). Estas técnicas deberán ser reforzadas por el fisioterapeuta de la UMFQ en sesiones programadas (19).

En cada consulta se recogerán las constantes vitales que alerten sobre la existencia de problemas respiratorios. Estas incluyen la frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca, tensión arterial y temperatura. Si el paciente presenta disnea o deterioro de la función pulmonar también se medirá la saturación de oxígeno en reposo.

Es útil practicar una exploración del área ORL para descartar la presencia de rinitis, obstrucción nasal o poliposis nasal. Es curioso que estos pacientes raramente presentan dolor a nivel de los senos paranasales, a pesar de tener sinusitis crónica en muchos casos.

El examen de la pared torácica debe incluir el diámetro antero-posterior y registrar la presencia de retracciones o utilización de los músculos accesorios de la respiración, así como la presencia de movimientos asimétricos de la pared torácica. En la auscultación es frecuente encontrar disminución del murmullo vesicular, crepitantes, tiempo espiratorio alargado y ruidos centrales. Con la exploración de las extremidades se descartará la presencia de acropaquias, cianosis, artropatía o pérdida de fuerza.

## **OTROS ÓRGANOS IMPLICADOS**

De forma rutinaria se recomienda descartar la presencia de síntomas relacionados con la diabetes (pérdida de peso súbita, poliuria, polidipsia), de más frecuente aparición en el adolescente y adulto joven (20).

En las niñas se registrará el momento de la menarquia y posteriormente las características de la menstruación. También, a partir de la adolescencia se interrogará sobre la actividad sexual y la utilización de anticonceptivos (21).

## **VALORACIÓN PSICOSOCIAL**

Anualmente se debería realizar una valoración completa por el psicólogo de la UMFQ para detectar cambios producidos en la estructura familiar, problemas surgidos en la escuela, en el trabajo, en la práctica de actividades sociales, problemas emocionales o de pareja (22). Así mismo, prepararía a los más jóvenes para su integración en la vida adulta (23).

Otros temas a tratar a cualquier edad, relacionados directamente con la cronicidad de la enfermedad, serían el entendimiento y aceptación de las manifestaciones clínicas y del tratamiento.

## **PRUEBAS DE LABORATORIO Y TÉCNICAS DE IMAGEN**

Para la valoración nutricional y digestiva se recomienda realizar, al menos anualmente, una analítica que incluya hemograma, bioquímica sanguínea completa, oligoelementos (hierro, calcio, magnesio), niveles de vitaminas liposolubles (A, E, D) y estado de la vitamina K mediante la determinación del tiempo de protrombina. Este último también nos puede señalar la presencia de una alteración hepática en pacientes que están recibiendo ciertos antibióticos de forma crónica, que presentan un déficit nutricional o que padecen cirrosis biliar (2,13). Así mismo, conviene realizar un análisis de orina anual.

En los pacientes que presentan insuficiencia pancreática exocrina (IPE) debe realizarse una valoración de la cantidad de grasas en las heces recogidas durante tres días. Esta prueba deberá hacerse al menos una vez al año y se repetirá con más frecuencia si estuviera indicado clínicamente. En aquellos pacientes con suficiencia pancreática (SP), especialmente si son portadores de mutaciones asociadas a IPE, debería efectuarse una valoración de la misma utilizando además la elastasa fecal (24).

Estos controles deben realizarse con más frecuencia siempre que exista alguno de estos criterios:

- Pacientes que presenten un estado nutricional insatisfactorio: peso inferior al 90% del IMC, talla por debajo del percentil 5 o falta de ganancia de peso en un intervalo de 6 meses, en pacientes menores de 18 años.
- Evidencia clínica de déficit de vitaminas liposolubles.
- Evidencia clínica de mal control de la insuficiencia pancreática.
- Cambios en el estado clínico que den lugar a un incremento de las necesidades calóricas, por ejemplo, infecciones respiratorias frecuentes.

Se recomienda el control rutinario de los niveles de vitamina D y el estado de mineralización ósea, especialmente en los pacientes de alto riesgo, incluyendo los que reciben tratamiento corticoideo y aquellos que presentan malnutrición moderada-grave. El estudio debe incluir, además, los niveles de calcio y fósforo. En los pacientes mayores de 10 años se debería considerar la realización de una densitometría ósea, aunque todavía no está bien establecido el intervalo de tiempo apropiado para repetir la prueba (25).

Como la enfermedad hepatobiliar con frecuencia cursa de forma silente en el paciente con FQ, se debe monitorizar, al menos una vez al año, la función hepática y completar el estudio con la realización periódica de ecografías abdominales.

Desde el punto de vista respiratorio, la función pulmonar resulta imprescindible para valorar la gravedad y el pronóstico de la enfermedad en cada paciente. Por ello se recomienda realizar, de forma rutinaria, una espirometría en cada visita en todos los pacientes mayores de 5-6 años, capaces de colaborar. Existe una clara asociación entre el volumen espiratorio forzado en el primer segundo ( $FEV_1$ ), el estado clínico y la supervivencia. Este parámetro también puede resultar útil para valorar la respuesta al tratamiento antibiótico durante las exacerbaciones respiratorias (26). Cuando esté clínicamente indicado, y según la edad y colaboración del paciente, se completará el estudio mediante la realización de una pletismografía que nos permita detectar cambios en los volúmenes pulmonares, indicativos de atrapamiento aéreo. De forma individualizada se someterá al paciente al test de broncodilatación, para comprobar si puede beneficiarse del tratamiento con broncodilatadores (27).

Otros estudios, como las pruebas de tolerancia al ejercicio o la medición de gases sanguíneos (pulsioximetría, capnografía, gasometría arterial) se realizarán con la frecuencia que aconseje la gravedad con la que se manifiesta la enfermedad en cada paciente. En los que presenten un  $FEV_1 \leq 50\%$  o una saturación de oxígeno en reposo de 93-94% se aconseja realizar pulsioximetría nocturna (28). En los pacientes que reciben oxígeno o están sometidos a ventilación mecánica no invasiva se debe realizar un pulsioximetría nocturna con capnografía para ajustar el tratamiento, repitiéndose la prueba con la frecuencia que determine el curso de la enfermedad (29).

En lactantes y niños no colaboradores la realización de pruebas de función respiratoria no es habitual, pues se necesitan dispositivos especiales, tiempo y sedación en los más pequeños. Por ello, su práctica rutinaria no figura en los consensos de cuidados habituales. En caso de disponer del equipo necesario se podría realizar precozmente, y después de forma seriada la técnica de la compresión torácica rápida con insuflación previa y pletismografía (30), así como la medición del índice de aclaramiento pulmonar (LCI), que tiene una alta sensibilidad para detectar la afectación pulmonar precozmente (31).

En cuanto a las técnicas de imagen, en los pacientes estables es suficiente realizar una radiografía de tórax cada 2-4 años, según la guía americana, y anualmente según la europea (2,3). Esta recomendación no se aplica si el paciente presenta infecciones respiratorias frecuentes, deterioro de la función pulmonar, sospecha de ABPA, neuromotórax o síntomas respiratorios no explicables, en los que será preciso realizar esta prueba más frecuentemente. En cualquier caso, se tendrán en cuenta las dosis de radiación recibidas y se adoptarán las medidas de protección

adecuadas, especialmente en los pacientes más jóvenes. También se recomienda cuantificar los cambios radiológicos siguiendo el mismo sistema de puntuación (*Chrispin-Norman, Brasfield, Northern CF score*) que permita comparaciones posteriores.

La tomografía axial computarizada de alta resolución (TCAR) detecta cambios sutiles antes de que lo haga la radiografía de tórax (32). Además, identifica con mayor precisión áreas de afectación focal y dilataciones en los bronquios más periféricos, así como áreas de atrapamiento que traducen la existencia de afectación de la pequeña vía aérea. Las alteraciones detectadas pueden cuantificarse con sistemas de puntuación, siendo quizá el de Bhalla el que obtiene mejor correlación con la función pulmonar, especialmente en los niños. El mayor inconveniente de la TCAR es que hay que disponer de aparatos caros, con frecuencia hay que recurrir a la sedación en los niños más pequeños, y hay que emplear mayores dosis de radiación (33). Por ello, se recomienda utilizar dosis bajas (100 kVp u 20-40 mA) y realizar pocos cortes (seis en inspiración y cuatro en espiración). Por ahora no está consensuado ni el momento de su realización ni el intervalo con el que se debe repetir, y parece razonable tomar esta decisión de forma individualizada, por ejemplo, en los niños más pequeños en los que se carezca de pruebas de función respiratoria, siempre que el paciente no evolucione bien o cuando se sospechen complicaciones.

Según el Consenso Europeo se debe realizar una valoración microbiológica completa del esputo, con una prueba de sensibilidad a antibióticos, en cada visita. En los pacientes incapaces de expectorar se puede recurrir a una prueba de inducción de esputo (34). Con ella se puede obtener una muestra valorable hasta en niños de 3-4 años. Si esto no es posible se recurrirá al frotis faríngeo con tos inducida o al aspirado faríngeo. La obtención de muestras con fibrobroncoscopia se reservará a los casos de mala evolución, para así poder identificar con más seguridad la presencia de microorganismos no habituales.

Otro aspecto de la enfermedad que hay que vigilar sería la aparición de ABPA, especialmente en pacientes que presentan deterioro clínico agudo o subagudo no atribuible a otras causas (35). En ellos se debe cuantificar la IgE total, realizar pruebas cutáneas frente a *Aspergillus fumigatus*, detectar la presencia de precipitinas o la elevación de anticuerpos monoclonales frente a antígenos del hongo, además de realizar espirometría, radiografía de tórax y cultivo de esputo.

Hay que detectar la aparición de la diabetes mellitus, por lo que se recomienda realizar una prueba de tolerancia oral a la glucosa a partir de los 10 años y repetirlo cada dos años. En los mayores de 16 años se realizará cada año y lo mismo en el primer trimestre del embarazo y en cualquier situación clínica que se considere oportuno. En los pacientes que han sido diagnosticados de diabetes se debe controlar la hemoglobina glicosilada cada tres meses. También se efectuarán controles de la glucemia domiciliarios y cada año se realizará analítica de orina y examen oftalmológico (36).

No hay que olvidar la vigilancia de los pacientes que requieren tratamientos crónicos que produzcan toxicidad a largo plazo. Entre ellos están los aminoglicósidos intravenosos, capaces de producir nefrotoxicidad y ototoxicidad, por lo que se recomienda el control de la función renal después de cada ciclo I.V. y la práctica de audiometría anual en los sometidos a ciclos de tratamiento frecuentes (37). El trimetoprim-sulfametoxazol y el cloranfenicol pueden ejercer una acción supresora sobre la médula ósea, por lo que se aconseja realizar hemograma con reticulocitos. La prednisona, además de su efecto supresor sobre el eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal, utilizada durante más de 3 meses provoca alteraciones del metabolismo de la glucosa y detención del crecimiento, mientras que la presencia de concentraciones séricas inadecuadas de ibuprofeno aumentaría el flujo de neutrófilos en los pulmones y dañaría los riñones, por lo que en caso de usarlo como tratamiento continuo deberían realizarse test farmacológicos al inicio y repetirlos cada dos años, vigilando la función renal al inicio y cada 6-12 meses.

En resumen, la monitorización del paciente FQ debe ser cuidadosa, ajustándose a protocolos realistas, consensuados entre los miembros de la UMFQ y el resto de profesionales implicados en su cuidado, pero suficientemente elásticos como para ajustarse a las necesidades de cada paciente.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Schechfer MS, Gutiérrez HH. Improving the quality of care for patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Pediatr*. 2010;22(3):296-301.
2. Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H. Standards of care for patients with cystic fibrosis: A European consensus. *J Cyst Fibros*. 2005;4(11):7-26.
3. Clinical Practice Guidelines for Cystic Fibrosis. Cystic Fibrosis Foundation <http://www.cff.org>
4. France MW, Dodd ME, Govan JR, Doherty CJ, Webb AK, Jones AM. The changing epidemiology of Burkholderia species infection at an adult cystic fibrosis centre. *J Cyst Fibros*. 2008;7(5):368-72.
5. Doe SJ, McSorley A, Isalska B, Kearns AM, Bright-Thomas R, Breannan AL, et al. Patient segregation and aggressive antibiotic eradication therapy can control methicillin-resistant Staphylococcus aureus at large cystic fibrosis centres. *J Cyst Fibros*. 2010;9(2):104-9.
6. McKay KO, Cooper PJ, van Asperen PP. Segregation of children with CF diagnosed via newborn screening and acquisition of Pseudomonas aeruginosa. *J Cyst Fibros*. 2009;8(6):400-4.
7. Eakin MN, Bilderback A, Boyle MP, Mogayzel PJ, Riekert KA. Longitudinal association between medication adherence and lung health in people with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2011;10(4):258-64.
8. Masterson TL, Wildman BG, Newberry BH, Omlor GJ. Impact of age and gender on adherence to infection control guidelines and medical regimens in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2010 Oct 21. [Epub ahead of print]
9. Sawicki GS, Sellers DE, Robinson WM. Associations between illness perceptions and health-related quality of life in adults with cystic fibrosis. *J Psychosom Res*. 2011;70(2):161-7.
10. 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(4):2347-54.
11. Matel JL, Milla CE. Nutrition in cystic fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2009;30(5):579-86.
12. Stark LJ, Opiari-Arrigan L, Quittner AL, Bean J, Powers SW. The effects of an intensive behavior and nutrition intervention compared to standard of care on weight outcomes in CF. *Pediatr Pulmonol*. 2011;46(1):31-5.
13. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, Wolfe S, Steinkamp G, Heijerman HG, et al. Nutrition in Patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cyst Fibros*. 2002; 1(2):51-71.
14. Flume PA, Mogayzel PJ Jr, Robinson KA, Rosenblatt RL, Quittell L, Marshall BC, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: pulmonary complications: hemoptysis and pneumothorax. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(3):298-306.
15. Loebinger MR, Bilton D, Wilson R. Upper airway 2: bronchiectasis, cystic fibrosis and sinusitis. *Thorax*. 2009;64(12):1096-101.
16. Heijerman H, Westerman E, Conway S, Touw D, Döring G; consensus working group. Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: A European consensus. *J Cyst Fibros*. 2009;8(5):295-315.
17. Faroux B. Noninvasive ventilation in cystic fibrosis. *Expert Rev Respir Med*. 2010;4(1): 39-46.
18. Pryor JA, Tannenbaum E, Scott SF, Burgess J, Cramer D, Gyi K, et al. Beyond postural drainage and percussion: Airway clearance in people with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2010;9:187-92.
19. Tipping CJ, Scholes RL, Cox NS. A qualitative study of physiotherapy education for parents of toddlers with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2010;9(3):205-11.
20. Lek N, Acerini CL. Cystic fibrosis related diabetes mellitus. Diagnostic and management challenges. *Curr Diabetes Rev*. 2010;6(1):9-16.
21. Tsang A, Moriarty C, Towns S. Contraception, communication and counselling for sexuality and reproductive health in adolescents and young adults with CF. *Paediatr Respir Rev*. 2010;11(2):84-9.
22. Smith BA, Modi AC, Quittner AL, Wood BL. Depressive symptoms in children with cystic fibrosis and parents and its effects on adherence to airway clearance. *Pediatr Pulmonol*. 2010;45(8):756-63.
23. Besier T, Schmitz TG, Goldbeck L. Life satisfaction of adolescents and adults with cystic fibrosis: impact of partnership and gender. *J Cyst Fibros*. 2009;8(2):104-9.
24. Weintraub A, Blau H, Mussaffi H, Picard E, Bentur L, Kerem E, et al. Exocrine pancreatic function testing in patients with cystic fibrosis and pancreatic sufficiency: a correlation study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;48(3):306-10.
25. Conway SP, Oldroyd B, Brownlee KG, Wolfe SP, Truscott JG. A cross-sectional study of bone mineral density in children and adolescents attending a Cystic Fibrosis Centre. *J Cyst Fibros*. 2008;7(6):469-76.
26. VanDevanter DR, O'Riordan MA, Blumer JL, Konstan MW. Assessing time to pulmonary function benefit following antibiotic treatment of acute cystic fibrosis exacerbations. *Respir Res*. 2010;11:137.
27. Barrio Gómez de Agüero MI, García Hernández G, Gartner S y Grupo de Trabajo de Fibrosis Quística. Protocolo de diagnóstico y seguimiento de los pacientes con fibrosis quística. *An Pediatr (Barc)*. 2009;71:250-64.
28. Uyan ZS, Ozdemir N, Ersu R, Akpınar I, Keskin S, Cakir E. Factors that correlate with sleep oxygenation in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2007;42(8):712-6.
29. Moran F, Bradley JM, Piper AJ. Non-invasive ventilation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(1):CD002769.
30. Davis SD, Rosenfeld M, Kerby GS, Brumback L, Kloster MH, Acton JD, et al. Multicenter evaluation of infant lung function tests as cystic fibrosis clinical trial endpoints. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(11):1387-97.
31. Owens AM, Aurora P, Stanojevic S, Bush A, Wade A, Oliver C, et al. Lung Clearance Index and HRCT are complementary markers of lung abnormalities in young children with CF. *Thorax*. 2011;66(6):481-8.
32. Linnane B, Robinson P, Raganathan S, Stick C, Murray C. Role of high-resolution computed tomography in the detection of early cystic fibrosis lung disease. *Paediatr Respir Rev*. 2008;9(3):168-74.
33. Loeve M, Lequin MH, de Bruijne M, Hartmann IJ, Gerbrands K, van Straten M, et al. Cystic fibrosis: are volumetric ultra-low-dose expiratory CT scans sufficient for monitoring related lung disease? *Radiology*. 2009(1):253:223-9.
34. Al-Saleh S, Dell SD, Grasemann H, Yau YC, Waters V, Martin S, et al. Sputum induction in routine clinical care of children with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2010;157(6):1006-11.
35. Moss RB. Allergic bronchopulmonary aspergillosis and Aspergillus infection in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2010;16:598-603.
36. Moran A, Brunzell C, Cohen RC, Katz M, Marshall BC, Onady G, et al. Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes: a position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. *Diabetes Care*. 2010;33(12):2697-708.
37. Prayle A, Smyth AR. Aminoglycoside use in cystic fibrosis: therapeutic strategies and toxicity. *Curr Opin Pulm Med*. 2010;16(6):604-10.

SECCIÓN V

# Patología respiratoria y tratamiento

## Capítulo 11

# MANIFESTACIONES CLÍNICAS

### Antonio Salcedo Posadas

Unidad de Neumofisiología y Pruebas Funcionales. Hospital Materno-Infantil Gregorio Marañón. Unidad de Fibrosis Quística Interhospitalaria Hospital Infantil Universitario Niño Jesús - Hospital General Universitario Gregorio Marañón - Hospital Universitario La Princesa. Madrid

### Martín Navarro Merino

Sección de Neumología Infantil. Unidad de Fibrosis Quística Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

## INTRODUCCIÓN

Desde la primera publicación sobre enfermos afectados de Fibrosis Quística (FQ) realizada por *Andersen* en 1938 (1), en cuyo momento menos del 50% de los pacientes superaba el año de vida, la supervivencia ha ido mejorando claramente. Hacia los años 60, la mediana de la supervivencia era de 4 años, alcanzando los 36 años en 2009 (2).

Los grandes avances realizados en el diagnóstico, control y tratamiento de la FQ (3,4) han generado una disminución acelerada de la morbimortalidad. De esta forma, es impensable actualmente observar formas clínicas con gran afectación del estado nutricional y respiratorio como ocurría en las décadas de los 70-80 (Fig. 1) comparadas con la situación de los pacientes controlados en nuestras Unidades a finales del siglo pasado y en la actualidad (Fig. 2). No obstante, esta enfermedad condiciona graves problemas físicos y psicosociales que alteran la calidad de vida de los enfermos, de sus familiares y de todo su entorno social. La principal causa de morbilidad y mortalidad continúa siendo la afectación respiratoria.

El cribado neonatal ha cambiado radicalmente la sistemática diagnóstica y terapéutica de la fibrosis quística. Actualmente, en los países o comunidades donde se realiza, la norma de actuación va dirigida al diagnóstico precoz de enfermedad, 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 (5). En las últimas décadas, la FQ ha pasado de ser una enfermedad infantil con afectación digestivo-nutricional y respiratoria a ser una enfermedad de adultos, compleja y multisistémica (6). En la actualidad, la población de pacientes mayores de 18 años supera el 47% (2). Por otra parte, tras la instauración de los programas de cribado neonatal, estamos asistiendo a un gran cambio en las características clínicas de los niños diagnosticados de FQ, en los que no existen signos evidentes de enfermedad, produciendo una modificación sustancial en la forma de actuación de todos los grupos relacionados con la enfermedad (7). De todas formas, y a pesar de la instauración del cribado neonatal, continúa siendo fundamental conocer las manifestaciones respiratorias de la FQ para realizar una prevención y tratamiento adecuados, con el fin de entretener su progresión y su ineludible deterioro.

FIGURA 1



**Lactante con FQ diagnosticado en la década de los 70.** Se observa el deficiente estado nutricional con extrema delgadez, escaso panículo adiposo y pliegues en bolsa de tabaco por síndrome de malabsorción secundario a insuficiencia pancreática. Existen también signos de dificultad respiratoria con tiraje intercostal y aumento del diámetro anteroposterior del tórax.

FIGURA 2



**Adolescente varón afecto de FQ controlado actualmente en nuestra Unidad.** Es evidente el excelente estado nutricional con la consecuente buena evolución respiratoria con estudio funcional normal ( $FEV_1 > 100\%$  del predicho).

En otros capítulos del libro se definirá la sistemática de estudio y seguimiento de los enfermos diagnosticados por cribado neonatal así como la definición de formas clínicas atípicas. Nosotros detallaremos las características clínicas de la enfermedad respiratoria y su evolución, el diseño de la historia clínica y las recomendaciones para realizar una adecuada exploración física, destacando la importancia del uso de los datos clínicos, sin olvidar el valor de la detección de microorganismos, técnicas de imagen y estudio funcional respiratorio para el diagnóstico de enfermedad precoz y para el seguimiento a medio y largo plazo que se analizarán en otros apartados de la obra.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Con la implantación del cribado neonatal cada vez más generalizada, las características clínicas de los enfermos diagnosticados de FQ han cambiado, al igual que las actuaciones del grupo multidisciplinar de control y seguimiento de estos pacientes. No obstante, consideramos de especial relevancia describir la sintomatología clásica de la enfermedad y otros previsible datos clínicos de interés, ya que hay aún muchas zonas en el mundo sin cribado neonatal y también existe la posibilidad de falsos negativos con retraso en el diagnóstico por desconocimiento o inexperiencia.

Desde el punto de vista clínico, esta enfermedad puede cursar con diferentes manifestaciones (Tabla 1) (8,9). La afectación respiratoria, junto con la malabsorción, constituyen el modo clásico de presentación en la edad pediátrica. En la Unidad de FQ del Hospital Niño Jesús de Madrid, hasta el momento de la implantación del cribado neonatal debutaron con manifestaciones respiratorias el 39%, frente al 50% de enfermos que debutaron con patología respiratoria en la población americana, según datos de la Fundación Americana de FQ. El 36% de nuestros pacientes fueron diagnosticados por presentar afectación digestiva, mientras que el debut fue una deshidratación hiponatémica en el 29%, objetivando antecedentes familiares de FQ en el 4% de los casos. Como podemos observar en nuestros resultados, las alteraciones hidroelectrolíticas juegan un papel importante que no se debe olvidar. La mediana de edad al diagnóstico fue de 5 meses según datos del registro americano (2), mientras que el 73% de los pacientes de la Unidad fueron diagnosticados antes del año.

**Tabla 1** Características fenotípicas sugestivas de FQ**A. Sinupatía o bronconeumopatía crónica manifestada por:**

Colonización/infección persistente por microorganismos encontrados habitualmente en pacientes con FQ: *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* y *Burkholderia cepacia*.

Tos y producción de esputo purulento crónicas.

Alteraciones persistentes en radiografía de tórax (bronquiectasias, atelectasias, infiltrados, hiperinsuflación).

Obstrucción de las vías aéreas manifestada por sibilancias y atrapamiento aéreo.

Poliposis nasal o alteraciones de los senos paranasales en radiografía convencional o tomografía computarizada.

Acropaquias.

**B. Alteraciones gastrointestinales y nutricionales**

Intestinal: íleo meconial, síndrome de obstrucción intestinal distal, prolapso rectal.

Pancreática: insuficiencia pancreática, pancreatitis aguda recurrente, pancreatitis crónica, alteraciones pancreáticas detectadas por técnicas de imagen.

Hepática: ictericia neonatal prolongada, hepatopatía crónica sugerida por el cuadro clínico o por características histológicas de cirrosis biliar focal o multilobulillar.

Nutricional: retraso de crecimiento (malnutrición proteico-calórica), hipoproteinemia y edema, complicaciones secundarias a déficit de vitaminas liposolubles.

**C. Síndromes pierde-sal: pérdida aguda de sal, alcalosis metabólica crónica****D. Alteraciones urogenitales en el varón originando azoospermia obstructiva**

La **edad de comienzo** de los síntomas-signos respiratorios es muy variable. Los síntomas-signos digestivos y la deshidratación suelen aparecer en los dos primeros años de vida. La enfermedad pulmonar puede desarrollarse a diferentes edades y algunos autores relacionan las distintas clases de mutaciones del gen *CFTR* con afectación respiratoria más o menos grave y una presentación más o menos precoz de los síntomas. Algunos pacientes inician el cuadro clínico en la etapa neonatal o durante la lactancia, mientras que otros pueden permanecer asintomáticos prácticamente hasta la adolescencia o la etapa de jóvenes adultos. También es fácil observar cómo un amplio abanico de niños presenta una patología respiratoria florida en los primeros años de su vida, para posteriormente atravesar un período de latencia más o menos amplio libre de síntomas respiratorios, reapareciendo posteriormente los mismos.

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.

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 no responden bien a la terapia habitual, haciéndose persistentes o recurrentes. No podemos olvidar las manifestaciones como bronquitis recurrentes y/o neumonías recurrentes o de lenta resolución o con escasa respuesta al tratamiento empírico habitual de las neumonías adquiridas en la comunidad.

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 son etiquetados de asmáticos de mala evolución. Un 25-50% de enfermos con FQ pueden cursar con hiperreactividad bronquial. Las acropaquias (Fig. 3), pueden aparecer con la progresión de la enfermedad y en relación muchas veces con la gravedad de esta.



FIGURA 3



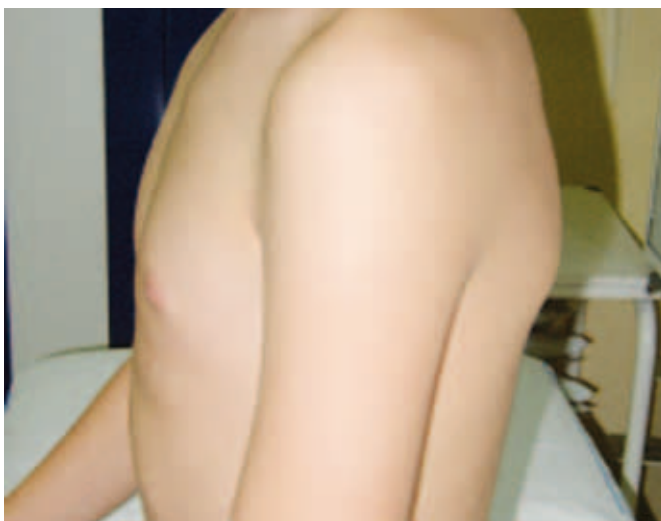
Acropaquias en dedos de la mano.

Esta cronología puede verse alterada en los pacientes diagnosticados por cribado neonatal debido al diagnóstico precoz de la enfermedad y al tratamiento precoz y agresivo de la misma. También se va a alterar esta secuencia de síntomas y signos en los enfermos con suficiencia pancreática o en los que presentan un solo rasgo distintivo de FQ, como el dolor abdominal secundario al síndrome de obstrucción intestinal distal o a pancreatitis, la patología de la vía aérea superior como la sinusitis crónica y la poliposis nasal, o la presencia de hepatopatía o retraso puberal o del crecimiento. La detección de microorganismos típicos de la enfermedad puede ser fundamental para el diagnóstico en estos casos con FQ atípica o monosintomática. Los pacientes diagnosticados de FQ en la edad adulta pueden tener una sintomatología respiratoria mucho más larvada y más de la mitad de ellos pueden tener una función respiratoria normal.

La **evolución clínica** va a ser muy variable de un paciente a otro. La gravedad de la enfermedad podría estar modulada genéticamente en probable relación con la acción de la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la FQ (CFTR) y otros factores genéticos (genes modificadores), e influenciada por factores ambientales, situación psicosocial del enfermo y asistencia médica prestada. La relación fenotipo-genotipo está bien establecida para la insuficiencia pancreática, pero no para la gravedad de la afectación pulmonar (10,11).

En cuanto al diseño de la **historia clínica**, hay que valorar antecedentes familiares de FQ y la historia neonatal, reseñando la expulsión de meconio o presencia de ictericia. Se investigarán las características de la tos, si es seca o productiva, su frecuencia (ocasional, persistente, crónica) y su relación horaria o estacional o con el ejercicio. En cuanto al esputo, se debe preguntar acerca de la cantidad, color, olor, viscosidad o presencia de hemoptisis. El dolor torácico siempre debe ser investigado, al igual que

FIGURA 4



Varón de 15 años de edad con FQ y afectación pulmonar grave en lista de espera de trasplante. Se observa aumento del diámetro anteroposterior del tórax con cifosis y signos de dificultad respiratoria con utilización de músculos accesorios.

la existencia de disnea y/o sibilancias y la obstrucción nasal o presencia de fiebre. Se debe evaluar además la realización de ejercicio, tipo y frecuencia y tolerancia al mismo, apetito, actividad general, cansancio al final del día o absentismo escolar o laboral. También se valorarán los síntomas relacionados con el resto de aparatos y sistemas, así como los datos psicosociales de interés.

En lo que hace referencia a la exploración clínica se detallarán peso, talla, índice de masa corporal (IMC) y antropometría completa, temperatura, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y tensión arterial. Se valorará la presencia de cianosis y se inspeccionará la configuración del tórax, evaluando la actitud postural, presencia de cifosis, deformidad torácica tipo *pectus carinatum*, hiperinsuflación y signos de dificultad respiratoria (Fig. 4 y 5), auscultando posteriormente corazón y pulmón donde pueden objetivarse roncus, crepitantes, ocasionalmente sibilancias e hipoventilación alveolar en

relación a diferentes patologías y grado evolutivo de la enfermedad. Se valorará el estado nutricional, masas musculares y tejido celular subcutáneo. Se explorará también el abdomen y resto de aparatos y sistemas, sobre todo la existencia de obstrucción nasal, poliposis y otitis media, la presencia de acropaquias y el grado de desarrollo puberal según estadios de Tanner, para detectar retrasos en el mismo que van muchas veces asociados a malnutrición (Fig. 5).

Existen diferentes **sistemas de evaluación clínica** que estiman la gravedad general de la enfermedad y predicen el pronóstico. Entre ellos, destacamos el sistema de puntuación de Shwachman-Kulczycki (12), que tiene el problema de la subjetividad al desarrollarlo, aunque se demostró que se correlacionaba bien con los parámetros de función pulmonar, sobre todo en pacientes con enfermedad moderada o grave; y el sistema del Instituto Nacional de la Salud americano (NIH) (Tabla 2) (13), que valora además datos de función pulmonar y complicaciones, aunque es más complejo de realizar. No obstante, con el paso del tiempo, las características e historia natural de la enfermedad han cambiado en gran manera, por lo que muchos de estos sistemas de puntuación son difíciles de aplicar actualmente, aunque se siguen utilizando probablemente porque no han aparecido nuevos sistemas fáciles de utilizar en la práctica clínica diaria. Para algunos autores, quizás el sistema de Shwachman - Kulczycki modificado por Doershuk (14) sea el más lógico actualmente, aún dentro de las dificultades que genera su asimilación a esta nueva era del diagnóstico precoz en el momento del nacimiento con control de pacientes con enfermedad leve o práctica "ausencia" de enfermedad. Este sistema de puntuación se correlaciona bien con el sistema NIH y con el FEV<sub>1</sub> (volumen de aire que se expulsa durante el primer segundo de la espiración forzada) y FVC (capacidad vital forzada). El problema es que se usa poco en investigación y son escasas las publicaciones en las que aparece citado (15).

También se han utilizado sistemas de puntuación para evaluar la gravedad de la exacerbación respiratoria, como analizaremos más adelante, para definir cambios agudos y valoración a corto plazo evaluando respuesta al tratamiento, y para predecir supervivencia y riesgo de muerte con el fin de decidir el momento ideal de trasplante (15).

Aún se continúa en la búsqueda de modernos sistemas de puntuación sensibles, válidos y reproducibles que reflejen la evolución y la consecuente intervención terapéutica "al día" en pacientes con enfermedad leve o incluso "sin enfermedad claramente definida". Sistemas de puntuación fiables, objetivos, sencillos y rápidos de realizar, con buena estructuración y basados en métodos estadísticos adecuados sin caer en el error de producir una gran complejidad que impida una acción dinámica en las diferentes unidades de FQ que haga que no lleguen a utilizarse. Es necesario introducir parámetros objetivos bien definidos para evitar previsible sesgos de interpretación y de comunicación entre grupos de investigadores y clínicos; y por último, deben ser validados. Actualmente, la utilización de tecnología informática (base de datos, análisis estadístico, etc.) podría mejorar sustancialmente la verosimilitud de un ideal sistema de puntuación basado en todos estos principios (16). También los sistemas de puntuación, para ser adecuados (válidos, fiables, sensibles, reproducibles), deberían variar con la cambiante epidemiología y espectacular incremento de la supervivencia con el cambio de las características clínicas de la enfermedad con el paso del tiempo.

FIGURA 5



**Retraso puberal y malnutrición marcada en adolescente mujer de 17 años con FQ grave.** Son evidentes los signos de malnutrición con brazos delgados, escaso panículo adiposo y masa muscular mínima. También se observa el aumento del diámetro anteroposterior del tórax con tiraje sub e intercostal y supraclavicular en reposo, sugestivo de insuficiencia respiratoria crónica grave. Rx y TC de tórax que demuestran la grave afectación pulmonar de la enferma.

Tabla 2 Sistema de puntuación NIH

		Máximo*
<b>I. Valoración respiratoria</b>		
<b>A. Radiología</b>		17
Incremento mínimo de la trama pulmonar		1-3
Aumento de la trama pulmonar; hiperinsuflación leve, microatelectasias, y/o tapones de moco		4-6
Hiperinsuflación moderada, fibrosis, atelectasias subsegmentarias o laminares, y/o tapones de moco; aparición precoz de imágenes quísticas		7-10
Hiperinsuflación grave; fibrosis importante e imágenes quísticas; signos de obstrucción pulmonar, bronquiectasias		11-13
Infiltrado agudo		1-4
<b>B. Función pulmonar</b>		17
Capacidad vital (CV)	< 90 % del predicho	1
	< 80%	3
	< 70%	5
	< 60%	7
	< 50%	9
FEV <sub>1</sub>	< 70% de CV	1
	< 66% de CV	2
	< 58% de CV	4
	< 50% de CV	6
	< 42% de CV	8
<b>C. Exacerbación pulmonar que precisó tratamiento intensivo</b>		5
En los últimos 3 meses		5
En el último año		3
<b>D. Neumotórax</b>		5
En los últimos 6 meses o recurrente		5
Alguna vez		3
<b>E. Hemoptisis</b>		7
Masiva:	(a). En los últimos 6 meses	7
	(b). Hace más de 6 meses	4
Escasa, en el último año		1-3
<b>F. Cirugía pulmonar (cualquier resección)</b>		2-7
<b>G. Cor pulmonale</b>		3-5
<b>H. Examen físico del pulmón</b>		1-9
<b>I. Producción de esputo y/o tos</b>		1-3
<b>Total pulmonar</b>		<b>75</b>
<b>II. Valoración general</b>		
<b>A. Peso</b>		6
Poco apetito		1-2
Inferior al percentil 3		2
Pérdida de más de 2 Kg en los últimos 3 meses		2
Pérdida de más de 5 Kg en el último año o disminución significativa de la curva ponderal		4
<b>B. Actividad</b>		10
Se cansa fácilmente; incapaz de trabajar o asistir al colegio		1-6
Disnea después de un esfuerzo o en reposo		1-5
<b>C. Actitud</b>		9
Escasa posibilidad en cumplir las indicaciones médicas o tomar la medicación		1-6
Estado depresivo secundario a su enfermedad		1-3
<b>Total general</b>		<b>25</b>
<b>Total puntos descontados</b>		<b>100</b>
<b>PUNTUACIÓN FINAL = 100 -puntos descontados</b>		

\* Máximo a reducir por apartado. Tomado de Ref. 13.

## 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 intercrisis y a la respuesta del huésped (17).

El diagnóstico precoz y 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 (18-20).

Existe una falta de consenso en cuanto a la definición de exacerbación respiratoria y cuáles son las variables a considerar en su diagnóstico (17-21). 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. También se ha propuesto una definición basada en la clínica (aumento de la tos, incremento de la producción de esputo y disminución de la tolerancia al ejercicio), en la que la incorporación de los parámetros de función pulmonar no mejoraba la exactitud o precisión de la misma, habiéndose designado como válida dicha definición solo para investigación y para pacientes con unas características determinadas (21). Continúa existiendo, por lo tanto, una gran variabilidad y con ello una gran disparidad en el diagnóstico y manejo de estos procesos.

Existen otros grupos que opinan que la definición de exacerbación respiratoria no podría basarse en la identificación de un número determinado de signos y/o síntomas, ya que fallaría en especificidad. De todas formas, pensamos que sí se puede definir como un cambio en la sintomatología habitual del paciente (22, 23) (Tabla 3), caracterizado por el aumento de la frecuencia o intensidad de la tos, o 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 de un 10% o más en el FEV<sub>1</sub> 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 niños. En los adultos, la fiebre y la leucocitosis son más frecuentes que en los niños.

**Tabla 3** Criterios de exacerbación respiratoria

### Criterios clínicos

- Cambios en la intensidad y características de la tos
- Aumento del volumen y cambio en las características del esputo
- Aumento o aparición de disnea
- Disminución de apetito y pérdida de peso
- Disminución de la tolerancia al ejercicio
- Fiebre
- Incremento de la frecuencia respiratoria basal
- Cambios en la auscultación pulmonar habitual

### Criterios radiológicos

- Aparición de nuevos infiltrados pulmonares

### Criterios analíticos

- Aumento de VSG o PCR (son muy inespecíficos)
- Alteración en la gasometría arterial (hipoxemia con/sin hipercapnia)
- Valoración microorganismo en esputo

### Criterios espirométricos

- Disminución de, al menos, un 10% en el FEV<sub>1</sub> respecto a su valor anterior

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 (22,23).

Ya hemos comentado que existen diferentes escalas de evaluación clínica (Shwachman-Kulczycki y NIH) para los enfermos de FQ, si bien la mayoría de ellas no permiten un diagnóstico precoz de las exacerbaciones respiratorias. Se ha presentado un nuevo sistema de puntuación que no tiene en cuenta la función pulmonar y se correlaciona bien con el sistema NIH y con el FEV<sub>1</sub> y FVC, encontrando como datos clínicos más sensibles para el diagnóstico de exacerbación la presencia de disnea, producción de esputo, aumento de frecuencia respiratoria y hallazgo de crepitantes a la auscultación pulmonar. Este sistema de puntuación es válido para niños que no pueden realizar las pruebas funcionales respiratorias por falta de cooperación (edad, gravedad) o en los que no se evidencia una mejoría clara de los parámetros de función pulmonar, como son los pacientes con una función pulmonar moderada o gravemente deteriorada. Una vez validado podrá ser utilizado para valorar al paciente en consultas, evaluar la necesidad de ingreso y objetivar la mejoría de la exacerbación y la respuesta a diferentes regímenes de tratamiento (24).

No existen datos actuales sobre la validación de este y otros sistemas de puntuación para detectar precozmente una exacerbación respiratoria, aunque el cuadro clínico, acompañado del descenso de los parámetros de función pulmonar, suele ser suficiente y el control seriado en una unidad de control y seguimiento va a ser fundamental para el diagnóstico precoz y la instauración de una terapia reglada inmediata.

Para algunos especialistas es importante diferenciar grupos por edades a la hora de definir los rasgos característicos de una exacerbación respiratoria. En menores de 6 años, los síntomas-signos con una asociación independiente más fuerte con exacerbación fueron la detección de nuevos signos a la auscultación pulmonar, aumento de la frecuencia de la tos, disminución de peso y aumento de la producción de esputo; mientras que en los mayores de 6 años destacaba la disminución del FEV<sub>1</sub>, aumento de la frecuencia de la tos, detección de nuevos signos en la auscultación pulmonar y presencia de hemoptisis. En este grupo de estudio se pudo hacer una evaluación cuantitativa de los síntomas/signos con mejora de la fiabilidad del mismo (25).

No se pueden proporcionar datos epidemiológicos fidedignos acerca de la exacerbación respiratoria en FQ debido a la inexistencia de una definición consensuada, aunque existen factores de riesgo como las infecciones respiratorias virales, FEV<sub>1</sub> bajo, presencia de hiperreactividad bronquial, mayor edad, infección por *Pseudomonas*, bajo nivel socioeconómico y polución ambiental (22), cuyo análisis es de gran importancia para evaluar la gravedad de la exacerbación y prevenir la aparición de la misma mediante una más rápida detección del cuadro y tratamiento precoz y agresivo antes de que se incremente la sintomatología.

Habitualmente, la exacerbación respiratoria es controlada con los antibióticos dirigidos a tratar los microorganismos que colonizan habitualmente al enfermo. No obstante, existen casos de mala respuesta al tratamiento con dificultad en la recuperación del FEV<sub>1</sub> previo. Es de gran importancia conocer las características de este grupo de enfermos para realizar una prevención y un tratamiento más dirigidos y agresivos. Entre los factores de riesgo: sexo femenino, malnutrición, insuficiencia pancreática, infección persistente por *P. aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* meticilin-resistente, *Burkholderia cepacia complex*, aspergilosis broncopulmonar alérgica, tiempo prolongado desde el último control de función pulmonar y gran descenso del FEV<sub>1</sub> (estos dos últimos factores expresan la importancia de una detección precoz de la exacerbación respiratoria) (26).

La exacerbación está producida por bacterias (63%), bacterias y virus (13%), y virus (6%), no habiéndose detectado microorganismos en el 18% de los casos (27), datos que concuerdan con otro estudio realizado recientemente, donde el 17% de los cultivos realizados para detectar bacterias durante la infección respiratoria aguda fueron negativos (28).

Habitualmente no son necesarias pruebas complementarias para el diagnóstico de exacerbación respiratoria, salvo el estudio funcional respiratorio en pacientes colaboradores, que además sirve para el diagnóstico y control del tratamiento, y la recogida de secreciones para su análisis microbiológico antes de iniciar el tratamiento. Las pruebas de imagen o técnicas cruentas de extracción de muestras para cultivos se reservarán para los cuadros más graves o con mala respuesta al tratamiento empírico.

Podemos clasificar la exacerbación respiratoria en:

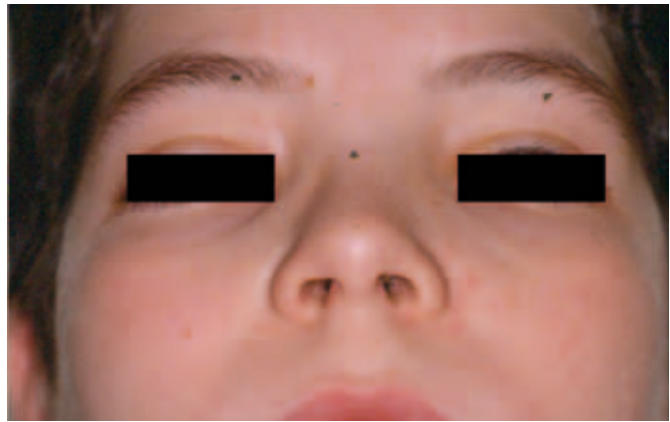
- Exacerbación leve: modificación leve en la sintomatología del paciente sin afectación del estado general ni alteración importante de su función pulmonar o tolerancia al ejercicio.
- Exacerbación moderada: signos claros de infección respiratoria con fiebre, afectación leve del estado general y/o disminución moderada de su función pulmonar o tolerancia al ejercicio.
- Exacerbación grave: importante afectación del estado general, signos de insuficiencia respiratoria aguda o subaguda con hipoxia, hipercapnia y alteración importante de la función pulmonar.

## ENFERMEDAD NASOSINUSAL

La afectación nasosinusal es habitual en FQ (29) en relación con los cambios en las propiedades físico-químicas y viscoelásticas del moco con obstrucción de los foramen de los diferentes senos, alteración del aclaramiento mucociliar e inflamación e infección crónicas (30). Existe aumento de frecuencia de colonización por *P. aeruginosa*, *Haemophilus influenzae* y anaerobios. La poliposis nasal afecta a más del 50% de pacientes con FQ y está relacionada con edema local e inflamación de la mucosa (31). El 24% de pacientes con afectación nasosinusal requieren cirugía (2).

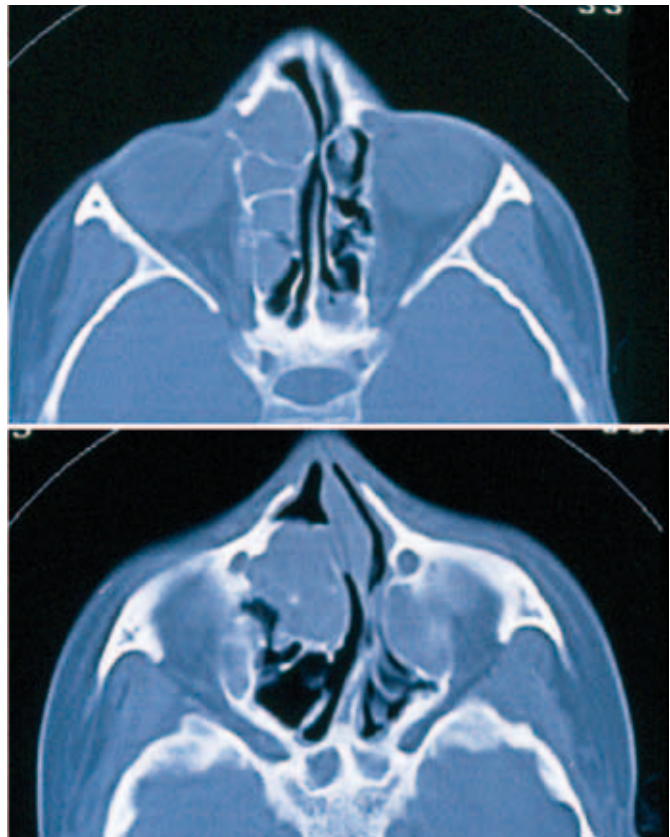
Las **anomalías anatómicas** están originadas por un fallo en el desarrollo de los senos frontal y esfenoidal sobre todo, o por una disminución en el crecimiento de los senos maxilar y etmoidal. En algunos casos se produce una presión exagerada del moco sobre las paredes del seno, originando un **mucocele**, muy raro en niños, y cuya presencia debe obligar siempre a descartar FQ. A veces puede complicarse con un absceso periorbitario. La **sinusitis** aparece en la práctica totalidad de enfermos con FQ.

FIGURA 6



Varón de 9 años afecto de FQ con sinusitis maxilar y poliposis etmoidal tributaria de tratamiento quirúrgico. Se observa ensanchamiento de la raíz nasal.

FIGURA 7



TC de senos paranasales: cortes axiales a nivel de senos etmoidales. Ocupación de celdas etmoidales con mayor afectación en lado derecho. Dichas celdas se muestran insufiadas condicionando un desplazamiento del tabique hacia el lado izquierdo. Hallazgos sugestivos de poliposis etmoidal.

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. La obstrucción nasal ocurre más en poliposis y la cefalea en sinusitis crónica. A la exploración podemos observar respiración oral, deformidad facial o ensanchamiento de la raíz nasal (Fig. 6). El diagnóstico se hace por rinoscopia anterior en el caso de pólipos visibles o por técnicas de imagen, sobre todo TC sinusal (Fig. 7), más que por radiografía, ya que prácticamente el 100% de enfermos con FQ presentan opacificación de los senos o anomalías en los mismos en la radiología convencional. La TC coronal muestra con mayor claridad la patología y alteraciones secundarias existentes para indicar y dirigir la cirugía endoscópica funcional de gran predicamento en la actualidad.

La enfermedad nasosinusal se ha tratado con lavados con suero fisiológico o con corticoides nasales tópicos, aunque no existe una evidencia científica clara sobre su beneficio. También se ha informado sobre el uso de otros antiinflamatorios como ibuprofeno, inmunomoduladores como macrólidos o mucolíticos como rhDNasa. La cirugía endoscópica funcional en primer lugar, y otros procedimientos quirúrgicos más agresivos, se reservan para los casos con mala evolución o que no responden a tratamiento conservador, aunque las recaídas son frecuentes (30-32).

## BIBLIOGRAFÍA

- Andersen DH. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease, a clinical and pathological study. *Am J Dis Child.* 1938;56:344-99.
- Cystic Fibrosis Foundation, Patient Registry 2009 Annual Report; Bethesda, Maryland; 2010 Cystic Fibrosis Foundation.
- Davis PB. Cystic fibrosis since 1938. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(5):475-82.
- O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet* 2009;373(9678):1891-904.
- Weiser G, Kerem E. Early intervention in CF: how to monitor the effect. *Pediatr Pulmonol.* 2007;42(11):1002-7.
- Davies JC, Alton EW, Bush A. Cystic fibrosis. *BMJ.* 2007;335(7632):1255-9.
- Grob R. Is my sick child healthy? Is my healthy child sick?: Changing parental experiences of cystic fibrosis in the age of expanded newborn screening. *Soc Sci Med.* 2008;67(7):1056-64.
- Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *J Pediatr.* 1998;132(4):589-95.
- Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, et al; Cystic Fibrosis Foundation. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr.* 2008;153(2):S4-S14.
- Mickle JE, Cutting GR. Genotype-phenotype relationships in cystic fibrosis. *Med Clin North Am.* 2000;84(3):597-607.
- Drumm ML, Konstan MW, Schluchter MD, Handler A, Pace R, Zou F, et al; Gene Modifier Study Group. Genetic modifiers of lung disease in cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 2005;353(14):1443-53.
- Shwachman H, Kulczycki LL. Long term study of one hundred five patients with cystic fibrosis: studies made over a 5 to 14 year period. *Am J Dis Child.* 1958;96(1):6-15.
- Taussig LM, Kattwinkel J, Friedewald WT, DiSant'Agnese PA. A new prognostic score and clinical evaluation system for cystic fibrosis. *J Pediatr.* 1973;82(3):380-90.
- Doershuk CF, Matthews LW, Tucker AS, Nudleman H, Eddy G, Wise M, Spector S. A 5 year clinical evaluation of a therapeutic program for patients with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 1964;65:677-93.
- Hafen GM, Ranganathan SC, Robertson CF, Robinson PJ. Clinical scoring systems in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2006;41(7):602-17.
- Hafen GM, Hurst C, Yearwood J, Smith J, Dzalilov Z, Robinson PJ. A new scoring system in Cystic Fibrosis: statistical tools for database analysis - a preliminary report. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2008;8:44. Disponible en <http://www.biomedcentral.com/1472-6947/8/44/prepub>
- Goss CH, Burns JL. Exacerbations in cystic fibrosis-1: Epidemiology and pathogenesis. *Thorax.* 2007;62(4):360-7.
- Smyth A. Update on treatment of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2006;12(6):440-4.
- Bell SC, Robinson PJ. Exacerbations in cystic fibrosis: 2. prevention. *Thorax.* 2007;62(8):723-32.
- Smyth A, Elborn JS. Exacerbations in cystic fibrosis: 3. management. *Thorax.* 2008;63(2):180-4.
- Rosenfeld M, Emerson J, Williams-Warren J, Pepe M, Smith A, Montgomery AB, et al. Defining a pulmonary exacerbation in cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2001;139(3):359-65.
- Ferkol T, Rosenfeld M, Milla CE. Cystic fibrosis pulmonary exacerbations. *J Pediatr.* 2006;148(2):259-64.
- Salcedo Posadas A, Girón Moreno RM, Sequeiros González A. Manifestaciones respiratorias de la fibrosis quística. En: Cobos N, Pérez-Yarza EG, eds. *Tratado de Neumología infantil.* 2ª edición. Madrid: Ediciones Ergon; 2009. p. 809-33.
- Kanga J, Kuhn R, Craigmyle L, Haverstock D, Church D. Cystic fibrosis clinical score: a new scoring system to evaluate acute pulmonary exacerbation. *Clin Ther.* 1999;21(18):1343-56.
- Rabin HR, Butler SM, Wohl ME, Geller DE, Colin AA, Schidlow DV, et al. Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis. Pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2004;37(5):400-6.
- Sanders DB, Bittner RC, Rosenfeld M, Hoffman LR, Redding GJ, Goss CH. Failure to recover to baseline pulmonary function after cystic fibrosis pulmonary exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(5):627-32.
- Petersen NT, Hoybi N, Mordhorst CH, Lind K, Flensburg EW, Bruun B. Respiratory infections in cystic fibrosis caused by virus, chlamydia and mycoplasma - possible synergism with *Pseudomonas aeruginosa*. *Acta Paediatr Scand.* 1981;70(5):623-8.
- Zemanick ET, Wagner BD, Harris JK, Wagener JS, Accurso FJ, Sagel SD. Pulmonary Exacerbations in Cystic Fibrosis With Negative Bacterial Cultures. *Pediatric Pulmonology.* 2010;45(6):569-577.
- Robertson JM, Friedman EM, Rubin BK. Nasal and sinus disease in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev.* 2008;9(3):213-9.
- Gysin C, Allothman GA, Papsin BC. Sinonasal disease in cystic fibrosis: clinical characteristics, diagnosis and management. *Pediatr Pulmonol.* 2000;30(6):481-9.
- Mainz JG, Koitschev A. Management of chronic rhinosinusitis in CF. *J Cyst Fibros.* 2009;8 Suppl 1:S10-4.
- Shatz A. Management of recurrent sinus disease in children with cystic fibrosis: a combined approach. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;135(2):248-52.







## Capítulo 12

---

# TRASTORNOS RELACIONADOS CON CFTR

---

### **Carlo Castellani**

Centro Fibrosi Cistica. Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata  
Verona. Italia

### **Baroukh M Assael**

Centro Fibrosi Cistica. Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata  
Verona. Italia

## INTRODUCCIÓN

Tradicionalmente, la Fibrosis Quística (FQ) ha sido caracterizada por presentar enfermedad pulmonar crónica obstructiva con broncorrea purulenta, insuficiencia pancreática exocrina (aunque algunos pacientes conservan una función pancreática residual) y aumento de la concentración de sales en el sudor. El modo de aparición, los síntomas y el desarrollo de la enfermedad pueden variar.

En los últimos veinte años la investigación genética ha demostrado que las mutaciones del gen de la FQ (*Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator gene: CFTR*) son el origen de un amplio espectro de manifestaciones fenotípicas, de las cuales, el fenotipo clásico de FQ representa solo el extremo caracterizado por aspectos clínicos más graves. Algunas mutaciones del gen *CFTR* han sido identificadas en formas de expresión clínica incluso muy leves y con concentraciones de electrolitos en sudor normales o, en cualquier caso, no patológicas. También se han obtenido resultados análogos en pacientes con azoospermia obstructiva debida a agenesia congénita bilateral de vasos deferentes (ACBVD) y en pacientes con pancreatitis idiopática crónica o aguda recurrente.

El diagnóstico, normalmente bastante fácil de realizar, puede ser muy complejo en este tipo de formas, también llamadas trastornos relacionados con *CFTR* (*CFTR-related disorders*). Los límites de las pruebas diagnósticas y la falta de claridad en la definición de este tipo de formas contribuyen al retraso del diagnóstico, o también a la imposibilidad objetiva de formular dicho diagnóstico.

Su evolución clínica no es muy conocida, pero el pronóstico parece ser más favorable que el de la enfermedad en su expresión completa.

## GENOTIPO *CFTR* Y ENFERMEDAD

En 1989 se aisló el gen *CFTR* (1-3). Se trata de un gen complejo, que abarca una región en el genoma humano de alrededor de 250.000 pares de bases y está compuesto por 27 exones. El ARN mensajero correspondiente se expresa en los tejidos epiteliales secretores de varios órganos, como las vías aéreas, páncreas, hígado, intestino, testículos, glándula sudorípara y glándula salival.

Hasta la fecha (datos actualizados en junio de 2011), han sido descritas más de 1800 mutaciones de *CFTR*. La lista completa está disponible en la página web *Cystic Fibrosis Mutation Database* (<http://www3.genet.sickkids.on.ca/cftr/Home.html>).

Por lo general, las mutaciones que causan FQ determinan la ausencia completa de la función. Esta puede ser debida a la falta de síntesis de la proteína (mutación de clase I), a la falta de localización de la proteína en la membrana celular (mutación de clase II) o a la formación de una proteína que no funciona (mutaciones de clase III y IV). A este tipo de mutaciones pertenecen las mutaciones que determinan una parada o un cambio en la pauta de lectura (*frameshift*), las mutaciones de *splicing* que causan la pérdida completa de uno o más exones, y los reordenamientos genéticos. Además, existen diversos casos de mutaciones sin sentido (*missense*) o pequeñas deleciones sin cambio de pauta de lectura (*in frame*) (ej. F508del), que pueden causar la formación de una proteína que no funciona o la carencia de localización de la proteína en la membrana celular, interfiriendo con el procesamiento de *CFTR* en el interior de la célula. El desarrollo de un cuadro clínico menos grave suele ser causado por otras mutaciones que provocan daños más limitados, como la reducción parcial de la función (mutaciones de clase III y IV) o la producción de proteína funcionante, pero en cantidades muy limitadas (mutaciones de clase V).

La distribución geográfica de las mutaciones puede variar, incluso de manera relevante, de una región a otra: hay mutaciones que están muy difundidas, otras que afectan solo algunas regiones y otras que afectan solamente a pocas personas de parentesco muy cercano.

Desde el punto de vista de los efectos sobre el fenotipo, las mutaciones que afectan al gen *CFTR* pueden ser divididas en cuatro grupos. Existen mutaciones que causan FQ, otras que se asocian a patologías menos graves que la FQ, aunque dependientes de *CFTR*, y otras cuyas posibles consecuencias clínicas aún no podemos interpretar. Por último, puede haber mutaciones que no tengan ningún efecto en el fenotipo, pero que, en algunos casos, modifican la secuencia aminoácida de la proteína *CFTR*. Dichas mutaciones se definen a menudo como “variantes alélicas” o también “polimorfismos” si tienen una frecuencia en la población general superior al 1% (Tabla 1) (4). A veces, algunas mutaciones pueden comportarse como si perteneciesen a un grupo, y otras veces a otro. Esta variabilidad fenotípica puede ser determinada por numerosos factores, como los genes modificadores, la regulación epigenética, el ambiente y la terapia (5).

**Tabla 1** Terminología y clasificación de las mutaciones del gen *CFTR*

A	Mutaciones que causan FQ
B	Mutaciones asociadas a <i>CFTR</i> -RD*
C	Mutaciones sin relevancia clínica
D	Mutaciones de relevancia clínica no probada o incierta

\*Afecciones relacionadas con *CFTR*: entidades clínicas asociadas a las mutaciones del gen *CFTR*, pero cuyo diagnóstico de FQ no puede ser efectuado con los criterios estándar actuales. Adaptado de Ref. 4.

Un papel muy peculiar es el que representan las variantes polimórficas que se encuentran en el llamado poliT del intrón 8. En esta ubicación están presentes las secuencias repetidas de bases constituidas de forma alternativa por 5, 7 o 9 moléculas de timina, que condicionan con su longitud la eficacia del proceso de *splicing* del intrón. En presencia de un tracto de 9T se produce el ARNm completo en el 95% de los cromosomas; estos porcentajes bajan

respectivamente a 50%-90% y al 8%-10% en el caso de las variantes 7T y 5T. Tanto 7T como 9T son consideradas variantes polimórficas, mientras que 5T es considerada una mutación de penetrancia variable.

A poca distancia del tracto de poliT, se encuentra una secuencia llamada TG; también en esta ubicación están presentes secuencias repetidas de bases constituidas de forma alternativa por 11, 12 o 13 moléculas de timina y guanina. Los alelos con TG largo (12 o 13) y T corto son aquellos que limitan en mayor medida la eficacia del *splicing* del intrón 8.

Una persona con las mutaciones F508del en un alelo y 5T/11TG en el otro tiene un riesgo bajo (pero no nulo) de desarrollar una forma clásica de FQ; al contrario, una persona con F508del y 5T/13TG podría desarrollar una forma clásica o no clásica de la enfermedad (4).

### AGENESIA CONGÉNITA BILATERAL DE VASOS DEFERENTES, PANCREATITIS E HIPERTRIPSINOGENEMIA NEONATAL

Una de las consecuencias del descubrimiento del gen *CFTR* ha sido la identificación de formas clínicas que se diferencian, incluso, de manera significativa, de las manifestaciones clásicas de la enfermedad pulmonar supurativa crónica y de la insuficiencia pancreática. Estas formas son heterogéneas y de difícil categorización; a menudo se caracterizan por su expresión clínica con afectación respiratoria leve, suficiencia pancreática y concentración de electrolitos en el sudor normales o, en cualquier caso, no patológicos.

En particular, el uso experimental del análisis genético ha permitido la identificación de un aumento significativo de la incidencia de las mutaciones del gen *CFTR* respecto a las que cabría esperar en sujetos con manifestaciones clínicas o bioquímicas aisladas, que puedan formar parte del cuadro clínico global en los pacientes con FQ clásica. Tres situaciones emblemáticas son la agenesia congénita bilateral de vasos deferentes (ACBVD), la pancreatitis crónica y aguda recurrente idiopática, y la hipertripsinogenemia en neonatos con prueba del sudor negativa.

La azoospermia por ACBVD es responsable del 1%-2% de los casos de infertilidad masculina. Aún siendo una característica casi constante en los varones con FQ, esta forma de azoospermia, con ausencia de manifestaciones clínicas extragenitales, se consideraba en el pasado una entidad patológica autónoma. De hecho, análisis genéticos en profundidad han mostrado que las mutaciones o alteraciones de la secuencia del gen *CFTR* están presentes en ambos cromosomas en gran parte de los pacientes con ACBVD, sugiriendo así un origen genético común (6,7).

De la misma manera que ocurre con la ACBVD, la hipótesis de que al menos algunas formas de pancreatitis idiopática crónica o aguda recurrente estarían relacionadas con alteraciones del gen *CFTR* tiene su origen en la constatación de que las recidivas de pancreatitis no son raras en pacientes con FQ que hayan conservado un cierto grado de suficiencia pancreática exocrina. También en este ámbito, el estudio del gen *CFTR* ha aportado resultados inesperados: en un porcentaje de pacientes con pancreatitis crónica variable del 12% al 37% están presentes una o dos mutaciones FQ (8-10). Al contrario de lo que sucede con la ACBVD, la mayor parte de dichas pancreatitis no puede ser atribuida a una alteración de la proteína CFTR; sin embargo, en al menos una parte de estos casos, podrían estar involucradas mutaciones del gen *CFTR*, solas o en asociación a otros factores etiológicos como la ingesta de alcohol o la litiasis biliar, en la patogenia de la inflamación pancreática.

La ACBVD y la pancreatitis, en gran parte de los casos, son manifestaciones de la enfermedad en edad adulta. Existe, sin embargo, una condición que muestra correlaciones análogas con el gen *CFTR*, y que pertenece más específicamente al ámbito de la Pediatría; se trata de algunos neonatos con hipertripsinogenemia identificados durante el cribado neonatal. El cribado neonatal para la FQ se basa en un sistema con diferentes niveles. El primero consiste en la determinación de los niveles de tripsinógeno inmunorreactivo (IRT). En los neonatos con

valores elevados de IRT, se realiza habitualmente un análisis molecular basado en un panel que comprende las mutaciones más representativas a nivel local. La presencia de dos mutaciones es suficiente para el diagnóstico de enfermedad, mientras que si se identifica solo una se le cita para realizar la prueba del sudor que permita confirmar o desmentir el diagnóstico (11). La integración del análisis mutacional en los protocolos de cribado neonatal permite mejorar la sensibilidad global del sistema y reduce los tiempos de diagnóstico; pero como efecto secundario da lugar a la identificación de los portadores (IRT positivo, una mutación, prueba del sudor negativa), que ocurre con una frecuencia superior respecto a lo esperado para las mutaciones estudiadas (12). Esto puede ser explicado, en parte, por la estrecha correlación entre IRT y mutación del gen *CFTR*: los portadores tenían mayores concentraciones promedio de tripsinógeno que los no portadores, de modo que la probabilidad para un neonato sano de ser heterocigoto aumenta proporcionalmente con el incremento de la concentración de IRT al nacer (13,14). Sin embargo, algunos de estos neonatos no son simplemente portadores, sino que son heterocigotos compuestos, es decir, que han heredado de los padres también una segunda mutación aún más rara y, aunque la prueba del sudor sea negativa, su hipertripsinogenemia está probablemente relacionada con dichas anomalías del gen *CFTR* (15).

La ACBVD, la pancreatitis idiopática y la hipertripsinemia neonatal son solamente algunas de las condiciones clínicas en las cuales se ha contrastado un aumento de la frecuencia de mutaciones del gen *CFTR*. Resultados similares, aunque numéricamente menos relevantes, han sido obtenidos en pacientes con bronquiectasias (16), rinosinusitis (17) y aspergilosis broncopulmonar alérgica (18), todas ellas patologías frecuentemente u ocasionalmente presentes también en el contexto más general de la FQ. Parece muy poco probable que el gen *CFTR*, a menudo en heterocigosis, pueda por sí solo ser el responsable de dichas patologías. Por el contrario, excluyendo a los neonatos hipertripsinogénicos, se puede formular la hipótesis de una contribución por parte de otros genes y de factores ambientales. Se trataría pues de expresiones de enfermedades poligénicas o multifactoriales.

## EL PROBLEMA DEL DIAGNÓSTICO

¿Cómo se definen estas patologías? ¿Se trata de FQ aún cuando su expresión clínica es parcial, o de patologías diferentes que, aunque compartan un mecanismo etiopatogénico que afecte al gen *CFTR*, merecerían una clasificación distinta? El problema es relevante porque un diagnóstico de FQ tiene importantes implicaciones genéticas, pronósticas y sociales. Para intentar responder a estas preguntas es indispensable, antes que nada, aclarar los requisitos necesarios para formular un diagnóstico de FQ. El complejo proceso de diagnóstico se basa en criterios ampliamente reconocidos, según los cuales, para diagnosticar la enfermedad es necesaria la presencia de, al menos, una característica fenotípica compatible (Tabla 2), y/o hermano con FQ y/o prueba de cribado neonatal positiva, más la evidencia de disfunción de *CFTR* mediante una prueba del sudor positiva, y/o identificación de dos mutaciones que se conoce que causan FQ y/o medición de la diferencia de potencial eléctrico nasal transepitelial compatible (Tabla 3) (6).

Desgraciadamente, ni la prueba del sudor ni el análisis genético y, menos aún, la medición de la diferencia de potencial eléctrico nasal transepitelial están libres de limitaciones. La prueba del sudor es el examen más utilizado para diagnosticar la FQ. Fueron *Di Sant Agnese et al.* quienes descubrieron que la composición del sudor es patológica en la FQ dado que es excesivamente rico en cloruro de sodio (19). *Schulz y Fromter*, y después *Quinton*, llegaron a definir a través de ensayos realizados sobre las glándulas sudoríparas aisladas que el epitelio ductal es impermeable al cloro (20) y caracterizaron el defecto de base presente en las glándulas sudoríparas que conduce a la formación de una secreción rica en NaCl. Este descubrimiento fue fundamental en la historia de la FQ porque estableció la base molecular de la principal prueba diagnóstica y contribuyó a dar un paso decisivo, la identificación del gen *CFTR*, cuando se descubrió que el producto de este gen era una proteína compatible con las características de un canal de la membrana (21).

Tabla 2 Manifestaciones fenotípicas compatibles con el diagnóstico de FQ

Enfermedad senopulmonar crónica	Colonización/infección persistente por patógenos típicos de la FQ, como <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> no tipificable, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> mucoide y no-mucoide, <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , <i>Burkholderia cepacia</i> Tos crónica y producción de esputo Anomalías radiológicas persistentes (ej. bronquiectasias, atelectasias, infiltrados, hiperinsuflación) Cuadros obstructivos: sibilancias y atrapamiento de aire Pólipos nasales; anomalías radiológicas (Rx o TC) de los senos paranasales Acropaquias
Anomalías gastrointestinales y nutricionales	Intestino: íleo meconial, síndrome de obstrucción intestinal distal, prolapso rectal Páncreas: insuficiencia pancreática, pancreatitis aguda recidivante, pancreatitis crónica, anomalías en las pruebas de imagen del páncreas, diabetes Hígado: ictericia neonatal grave, hepatopatía crónica con señales de cirrosis biliar focal o cirrosis multilobulillar Nutrición: retraso del crecimiento (malnutrición calórica-proteica), hipoproteinemia, edemas, complicaciones secundarias al déficit de vitaminas liposolubles
Síndrome de pérdida de sales y alcalosis metabólica crónica	
En los hombres, azoospermia obstructiva	

Adaptado de Ref. 6.

Tabla 3 Criterios para el diagnóstico de FQ

Al menos uno entre los siguientes	Una o más características fenotípicas compatibles con diagnóstico de FQ (Tabla 1) FQ en un/a hermano/a Cribado neonatal positivo
Más, al menos, uno entre los siguientes	Prueba del sudor positiva Identificación de dos mutaciones capaces de provocar FQ Diferencia de potencia nasal patológica

Adaptado de Ref. 6.

La prueba del sudor representa la prueba de referencia para el diagnóstico de la FQ. Se debe llevar a cabo en un centro especializado, con la adecuada capacitación para realizarla (22,23).

La prueba se basa en la estimulación de la piel del antebrazo mediante iontoforesis con pilocarpina, recogida de una muestra de sudor en papel de filtro o gasa o con capilar, y análisis químico de la concentración de cloro. Los valores de referencia son: positivo > 60 mEq/L, negativo < 40 mEq/L, dudoso en el intervalo que oscila entre los dos valores. En el lactante, el umbral de negatividad es de 30 mEq/L (24). La prueba es de gran valor cuando se utiliza para diagnosticar una forma clásica de FQ, pero su sensibilidad se reduce mucho en las formas no clásicas, donde a menudo los valores de cloro se encuentran en el intervalo dudoso o incluso negativo (25).

Cuando no es posible realizar una prueba del sudor, o cuando se obtienen resultados de dudosa interpretación, o incluso negativos pero en presencia de una fuerte sospecha clínica, se aconseja efectuar un análisis genético. El análisis genético presenta, en relación al gran número de mutaciones del gen *CFTR*, una sensibilidad parcial, con notables variaciones regionales. Se piensa que existe una tasa de detección media del 75% en un kit estándar de mutaciones de *CFTR*; ambas mutaciones pueden ser identificadas y por lo tanto permitir el diagnóstico, únicamente en poco más de la mitad de los afectados; en el 37% de los casos se identificará un solo alelo patológico incluso ninguno en el 6%. En casos favorecidos por una distribución alélica más homogénea, y donde se pueda llegar con un análisis genético de nivel I a una cobertura del 90%, en el 18% de los pacientes se identificará una sola mutación, y ninguna en el 1%. Estas consideraciones sobre la utilización del análisis genético

para diagnosticar la FQ se aplican a las formas con manifestaciones clásicas de la enfermedad. En las formas no clásicas, las mutaciones son a menudo muy heterogéneas y, por lo tanto, el análisis genético estándar resulta aún menos sensible, sin poder identificar mutaciones o variantes polimórficas a menudo poco conocidas o aún sin identificar. En este contexto podría ser útil profundizar con la secuenciación del gen. La sensibilidad de estos sistemas es mayor respecto al análisis estándar. Sin embargo, a menudo el resultado obtenido puede ser de difícil interpretación, dado que es posible identificar no solo mutaciones que causan la enfermedad, sino también variantes fenotípicamente no patológicas (incapacidad de precisar si se trata de una mutación o de una variante normal).

Cuando se identifica una mutación que no ha sido nunca descrita con anterioridad o una mutación muy rara, sobre la cual no existe suficiente información, puede resultar muy difícil prever cuáles serán los efectos en el cuadro clínico. De hecho, como se ha indicado con anterioridad, no todas las variaciones de secuencia codificantes comportan la pérdida completa de función de la proteína y, por lo tanto, un cuadro clínico compatible con la enfermedad clásica. Por el contrario, algunas mutaciones permiten la síntesis de la proteína al menos parcialmente funcionante, o de proteína funcionante de manera adecuada pero en cantidad reducida. Por último, para un gran número de variantes nucleotídicas no existen datos moleculares y clínicos suficientes para poder definir el posible papel patogénico (4). De hecho, solo para un número limitado de mutaciones existe suficiente certeza clínica y experimental que demuestra que causan FQ (26).

Con el objeto de ampliar el número de mutaciones caracterizadas por una clara evidencia de que causan FQ, se ha iniciado un proyecto internacional llamado *The Clinical and Functional Translation of CFTR* (CFTR2) ("La traducción clínica y funcional de CFTR" [CFTR2]), que ha recogido datos clínicos y genéticos de casi 40.000 pacientes con diagnóstico de FQ provenientes de registros de pacientes y grandes centros. Los datos clínicos recogidos incluyen edad, niveles de cloro en sudor, función pulmonar, suficiencia/insuficiencia pancreática e infecciones pulmonares por *Pseudomonas aeruginosa*. Los genotipos abarcan más de 1000 mutaciones, de las cuales alrededor de 160 están presentes en al menos 9 pacientes. Datos clínicos y funcionales de estas últimas mutaciones, junto al juicio clínico sobre el posible potencial de causar FQ, se publicarán próximamente en una página web dedicada a este objetivo (27).

El estudio de la diferencia del potencial eléctrico nasal transepitelial a nivel de la mucosa respiratoria en la FQ comenzó a principios de los años ochenta (28). La prueba evalúa *in vivo* la función de la proteína CFTR a través de la determinación del intercambio iónico de la membrana. Se trata de técnicas relativamente poco difundidas, que requieren una formación profesional específica para poder interpretar la variabilidad intrínseca de las mismas. En particular, la medición a nivel de la mucosa nasal requiere la colaboración por parte del paciente y, por lo tanto, no es simple efectuarla en niños. Este tipo de pruebas distingue adecuadamente los sujetos con FQ clásica y puede, a veces, permitir alcanzar un diagnóstico de formas no clásicas en las cuales la prueba del sudor y el análisis genético no hayan ofrecido resultados definitivos. Sin embargo, incluso estas determinaciones especializadas podrían no ser capaces de resolver un diagnóstico dudoso (29).

Normalmente, la presencia de una concentración de cloro en el sudor superior a 60 mmol/L y síntomas característicos, disipa las dudas al definir un cuadro clínico que conduce al diagnóstico de una forma clásica de FQ. El diagnóstico es simple y en general se confirma a través del análisis genético. Las tres pruebas diagnósticas son, comúnmente, eficaces en la atribución de un diagnóstico correcto en presencia de un cuadro clínico clásico de enfermedad, pero pueden presentar limitaciones en formas menos características y convertir en algo muy difícil su clasificación diagnóstica. Por otra parte, si una o más pruebas respaldan el diagnóstico, es lícito preguntarse cuándo, en presencia de expresión clínica muy modesta o incluso limitada a un solo órgano, será apropiado identificar a una persona con un diagnóstico de FQ, una enfermedad de connotaciones pronósticas graves. Es necesario efectuar una caracterización nosográfica diferente a la de la FQ, bien porque en algunos países esto comporta una serie de problemas desde el punto de vista de las pólizas de seguros, bien por los efectos psicológicos que puedan afectar al paciente de forma muy punitiva.

Otras definiciones podrían ser más adecuadas, y en este sentido los esfuerzos han sido muy numerosos y muchas las propuestas de una nueva terminología (FQ no clásica, FQ atípica, patología relacionada con alteraciones del gen *CFTR*, pre-FQ y otras) (6,30,31). Durante mucho tiempo no hubo un consenso general sobre la precisa definición nosológica de estas formas, que en el uso diario se agrupaban en una gran categoría no específica llamada "fibrosis quística atípica". Recientemente, para estas patologías se ha propuesto el término *CFTR-related disorders* (CFTR-RD) o trastornos relacionados con el gen *CFTR* (4,26,32). La definición de *CFTR-RD* corresponde a una condición clínica que se presenta habitualmente en adultos en forma monosintomática y que no satisface los criterios diagnósticos mínimos de FQ, incluso cuando hay certeza de disfunción de la proteína CFTR. En neonatos en los que el control neonatal haya identificado hipertripsinogenemia, niveles de cloro en el sudor inferiores a 60 mEq/L, y hasta dos mutaciones del gen *CFTR*, de las cuales al menos una no sea considerada mutación que provoca FQ, con ausencia de síntomas clínicos, se ha sugerido la utilización del término *CFTR metabolic syndrome* (CRMS) o síndrome metabólico CFTR (33).

### ¿QUÉ SABEMOS DE LA EVOLUCIÓN DE LOS *CFTR-RD*?

Hace algún tiempo se consideraba la FQ como una enfermedad claramente definida que conducía a la muerte en edad pediátrica, pero hoy en día sabemos que de hecho no es posible definir un pronóstico individual y esto se debe no solo a los resultados indudables obtenidos gracias a la evolución de los tratamientos, sino también al reconocimiento de una gran variabilidad entre pacientes. Pacientes con diagnóstico de FQ al nacer pueden no presentar daños pulmonares durante años si se tratan de manera temprana. Por otro lado, las personas que inicialmente presentan pocos síntomas pueden desarrollar más adelante síntomas graves a nivel de uno o más órganos (26).

Si esto es cierto en la FQ, lo es aún más en los *CFTR-RD* y en el CRMS. Resulta muy difícil definir un cuadro clínico general y formular un diagnóstico predictivo a largo plazo para este tipo de patologías, en parte por la heterogeneidad de las presentaciones clínicas, pero también por la falta de datos sobre la evolución a largo plazo. La FQ clásica constituye, por definición, una patología en evolución, que tiende a empeorar con los años, de modos y tiempos muy diferentes según el genotipo y el ambiente, incluyendo en este último también la cantidad y la calidad del tratamiento. Los *CFTR-RD* podrían, potencialmente, en menor escala, manifestar una tendencia análoga pero, dado que se conocen desde hace pocos años, hasta la fecha no ha habido suficiente tiempo para definir un cuadro concreto sobre su evolución a largo plazo. Aún con estas limitaciones, parece de todas las maneras razonable afirmar que el pronóstico sea probablemente mejor que en la enfermedad expresada en todas sus características. La comunicación con pacientes con formas no clásicas de la enfermedad y/o con sus familias se resiente, obviamente, por lo poco que se conoce este tipo de patologías. Los conceptos principales que es necesario comunicar son los siguientes:

- No se trata de una verdadera FQ.
- La experiencia clínica es todavía limitada, pero habitualmente las manifestaciones son de importancia moderada-leve (poliposis nasal, sinusitis, azoospermia en el hombre, pancreatitis) o incluso ausentes.
- El pronóstico a largo plazo no se conoce con certeza y es posible que con el tiempo vaya a peor o a una extensión de los síntomas a órganos que en principio no estaban afectados. De todas formas, es razonable pensar sobre una supervivencia no muy diferente a aquella de la población general.
- La correlación genotipo/fenotipo es muy poco precisa (influencia de otros factores genéticos y factores ambientales).
- La obligación de iniciar un tratamiento es modesta o ausente, pero podría aumentar si la enfermedad evolucionase a formas más graves.

Es conveniente que se ofrezca la disponibilidad de monitorizar el curso clínico con un programa de seguimiento en un centro para el tratamiento de la FQ.

(Texto traducido del original)



## BIBLIOGRAFÍA

1. Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B, Drumm ML, Melmer G, Dean M, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science*. 1989;245(4922):1059-65.
2. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science*. 1989;245(4922):1066-73.
3. Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, Cox TK, Chakravarti A, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science*. 1989;245(4922):1073-80.
4. Castellani C, Cuppens H, Macek M Jr, Cassiman JJ, Kerem E, Durie P, et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J Cyst Fibros*. 2008;7(3):179-96.
5. Zielenski J. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Respiration*. 2000;67(2):117-33.
6. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *J Pediatr*. 1998;132(4):589-95.
7. Chillon M, Casals T, Mercier B, Bassas L, Lissens W, Silber S, et al. Mutations in the cystic fibrosis gene in patients with congenital absence of the vas deferens. *N Engl J Med*. 1995;332(22):1475-80.
8. Cohn J A, Friedman K J, Noone PG, Knowles MR, Silverman LM, Jowell PS. Relation between mutations of the cystic fibrosis gene and idiopathic pancreatitis. *N Engl J Med*. 1998;339(10):653-8.
9. Sharer N, Schwarz M, Malone G, Howarth A, Painter J, Super M, et al. Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis. *N Engl J Med*. 1998;339(10):645-52.
10. Castellani C, Gomez Lira M, Frulloni L, Delmarco A, Marzari M, Bonizzato A, et al. Analysis of the entire coding region of the cystic fibrosis transmembrane regulator gene in idiopathic pancreatitis. *Hum Mutat*. 2001;18(2):166.
11. Ranieri E, Ryall RG, Lewis BD, Gerace RL, Morris CP, Nelson PV, et al. Neonatal screening for cystic fibrosis using immunoreactive trypsinogen and direct gene analysis. *BMJ*. 1991;302(6787):1237-40.
12. Laroche D, Travert G. Abnormal frequency of DF508 in neonatal transient hypertrypsinemia. *Lancet*. 1991;337(8732):55.
13. Lecoq J, Brouard J, Laroche D, Férec C, Travert G. Blood immunoreactive trypsinogen concentrations are genetically determined in healthy and cystic fibrosis newborns. *Acta Paediatr*. 1999;88(3):338-41.
14. Castellani C, Picci L, Scarpa M, Dechecchi MC, Zanolla L, Assael BM, et al. Cystic fibrosis carriers have higher neonatal immunoreactive trypsinogen values than non-carriers. *Am J Med Genet A*. 2005;135(2):142-4.
15. Castellani C, Benetazzo MG, Tamanini A, Begnini A, Mastella G, Pignatti PF. Analysis of the entire coding region of the cystic fibrosis transmembrane regulator gene in neonatal hypertrypsinemia with normal sweat test. *J Med Genet*. 2001;38(3):202-5.
16. Pignatti PF, Bombieri C, Marigo C, Benetazzo M, Luisetti M. Increased incidence of cystic fibrosis gene mutations in adults with disseminated bronchiectasis. *Hum Mol Genet*. 1995;4(4):635-9.
17. Wang X, Moylan B, Leopold DA, Kim J, Rubenstein RC, Togias A, et al. Mutation in the gene responsible for cystic fibrosis and predisposition to chronic rhinosinusitis in the general population. *JAMA*. 2000;284(14):1814-9.
18. Miller PW, Hamosh A, Macek M Jr, Greenberger PA, MacLean J, Walden SM, et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene mutations in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Am J Hum Genet*. 1996;59(1):45-51.
19. Di Sant'Agnese PA, Darling RC, Perera GA, Shea E. Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas; clinical significance and relationship to the disease. *Pediatrics*. 1953;12(5):549-63.
20. Quinton PM. Chloride impermeability in cystic fibrosis. *Nature*. 1983;301(5899):421-2.
21. Anderson MP, Gregory RJ, Thompson S, Souza DW, Paul S, Mulligan RC, et al. Demonstration that CFTR is a chloride channel by alteration of its anion selectivity. *Science*. 1991;253(5016):202-5.
22. Association of Clinical Biochemistry. Guidelines for the performance of the sweat test for the investigation of cystic fibrosis in the UK, Report from the Multidisciplinary Working Group, 2002. Available at <http://www.acb.org.uk>.
23. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Sweat testing: sample collection and quantitative analysis, Approved guideline C34-A2. Wayne, PA: NCCLS, 2000.
24. Farrell PM, Kosciak RE. Sweat chloride concentrations in infants homozygous or heterozygous for F508 cystic fibrosis. *Pediatrics*. 1996;97(4):524-8.
25. Groman JD, Karczeski B, Sheridan M, Robinson TE, Fallin MD, Cutting GR. Phenotypic and genetic characterization of patients with features of "nonclassic" forms of cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2005;146(5):675-80.
26. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, et al. Cystic Fibrosis Foundation. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr*. 2008;153(2):S4-S14.
27. Sosnay PR, Castellani C, Corey M, Dorfman R, Zielenski J, Karchin R, et al. Evaluation of the disease liability of CFTR variants. *Methods Mol Biol*. 2011;742:355-72.
28. Knowles M, Gatzky J, Boucher R. Increase bioelectric potential difference across respiratory epithelia in cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1981;305(25):1489-95.
29. Pradal U, Castellani C, Delmarco A, Mastella G. Nasal potential difference in congenital bilateral absence of the vas deferens. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(3):896-901.
30. Groman JD, Meyer ME, Wilmott RW, Zeitlin PL, Cutting GR. Variant cystic fibrosis phenotypes in the absence of CFTR mutations. *N Engl J Med*. 2002;347(6):401-7.
31. Boyle MP. Nonclassic cystic fibrosis and CFTR-related diseases. *Curr Opin Pulm Med*. 2003;9(6):498-503.
32. Bombieri 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 Suppl 2:S86-102.
33. Borowitz D, Parad RB, Sharp JK, Sabadosa KA, Robinson KA, Rock MJ, et al. Cystic Fibrosis Foundation practice guidelines for the management of infants with cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-related metabolic syndrome during the first two years of life and beyond. *J Pediatr*. 2009;155(6 Suppl):S106-16.





## Capítulo 13

---

# ESTUDIO FUNCIONAL

---

### **Manuel Sánchez Solís**

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca  
Universidad de Murcia. Murcia

### **José Ramón Villa Asensi**

Sección de Neumología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid

## IMPORTANCIA DE LOS ESTUDIOS DE FUNCIÓN PULMONAR EN EL PACIENTE CON FIBROSIS QUÍSTICA

La principal causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes con Fibrosis Quística (FQ) es la patología pulmonar. Desde la primera infancia, la combinación de infección e inflamación va produciendo un daño progresivo en la vía aérea y parénquima pulmonar que lleva a una pérdida progresiva de función respiratoria (1,2). El objetivo principal del tratamiento de la FQ es disminuir esta pérdida de función pulmonar mediante el tratamiento de la infección y de la inflamación bronquial. Por este motivo, es esencial poder medir, de la forma más precisa posible, los cambios que se producen en la función pulmonar con el tiempo y el efecto de los tratamientos sobre la misma. Diferentes estudios han demostrado que estas alteraciones se inician muy pronto en la vida del niño con FQ (2,3) y, por lo tanto, se deben realizar esfuerzos para lograr efectuar los estudios de función pulmonar tan pronto como sea posible.

Los laboratorios de función pulmonar disponen de diversas técnicas para medir aspectos diferentes de la función del aparato respiratorio que se deberán utilizar en un momento u otro. Uno de los aspectos que condiciona más la técnica a utilizar es la edad y, por lo tanto, la capacidad de colaboración del paciente. Por cuestiones didácticas, se dividirá este capítulo en 3 grupos de edad: el lactante, hasta los 2 años de edad, en que es necesario utilizar sedación y técnicas específicas para él; el preescolar, entre 2 y 6 años, que colabora parcialmente con los estudios; y el niño mayor de 6 años, en el que se pueden realizar las mismas técnicas que en un adulto.

## ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS DE LA FQ Y SU EFECTO SOBRE LA FUNCIÓN PULMONAR

La alteración de la proteína reguladora transmembrana de la FQ produce una absorción anormal de sodio desde la luz bronquial que provoca una disminución del líquido periciliar. La pérdida de agua incrementa la viscosidad del moco impidiendo el normal aclaramiento mucociliar. Esto facilita la colonización de las vías respiratorias por bacterias y la inflamación de la pared bronquial (4). La combinación de retención de moco, la infección bacteriana y la inflamación bronquial producen obstrucción bronquial. Diversos datos anatomopatológicos y funcionales indican que la enfermedad comienza antes en las pequeñas vías aéreas que en el parénquima pulmonar (5). Según progresa la enfermedad, la afectación de la vía aérea periférica no se distribuye homogéneamente por todo el pulmón, lo que produce que la ventilación no sea homogénea. Posteriormente, se producen alteraciones restrictivas secundarias al daño del parénquima pulmonar por los cambios inflamatorios y el daño que producen los productos de la degradación de los neutrófilos. La evolución de la enfermedad pulmonar en la FQ desde una afectación inicial de la pequeña vía aérea (6) a la afectación de las vías aéreas de mayor tamaño, el desarrollo de bronquiectasias y la destrucción del parénquima pulmonar, tiene implicaciones para las alteraciones que se observan en la función pulmonar (7).

Uno de los hallazgos más precoces de afectación pulmonar es la hiperinsuflación pulmonar con incremento del volumen residual y disminución de la capacidad vital. El incremento de la relación volumen residual (RV)/capacidad pulmonar total (TLC) es muy sensible a los primeros cambios, mientras que la resistencia de las vías aéreas es un parámetro que no se afecta inicialmente debido a que las vías aéreas pequeñas suponen una gran superficie y, por lo tanto, su influencia sobre las resistencias de las vías aéreas es relativamente baja. El índice RV/TLC se ha correlacionado con la gravedad de la enfermedad en diversos estudios. Otra prueba que se altera muy inicialmente en la FQ es el flujo medio entre el 25% y el 75% de la capacidad vital forzada (MEFV o  $FEF_{25-75}$ ). Esta prueba está alterada incluso antes de que se afecten otras pruebas de función pulmonar, como el volumen espiratorio forzado al primer segundo ( $FEV_1$ ). Sin embargo, la gran variabilidad interindividual de esta prueba hace que sea poco útil en los estudios transversales (8). También hay que tener en cuenta que el estudio de los flujos a volúmenes bajos solo es útil en pacientes con enfermedad leve en ausencia de hiperinsuflación importante, porque cuando hay obstrucción importante los flujos se miden a volúmenes mayores y dan valores falsamente elevados.

A pesar de los esfuerzos para encontrar técnicas de función pulmonar más sensibles para detectar enfermedad de pequeñas vías aéreas, la espirometría forzada sigue siendo la prueba más útil de las que disponemos. La prueba considerada "patrón oro" en la FQ es la medida del  $FEV_1$  por ser la más útil para evaluar la progresión de la enfermedad. Estudios longitudinales con grandes bases de datos han mostrado que el curso natural de la enfermedad conlleva una pérdida anual de  $FEV_1$  de alrededor del 2-4% dependiendo de la función basal, los pacientes con mejores niveles basales de función pulmonar son los que sufren una pérdida mayor de  $FEV_1$  (9). El  $FEV_1$  es también el mejor predictor individual de supervivencia y se utiliza para seleccionar candidatos a trasplante pulmonar. La pérdida de volumen pulmonar que se produce en los pacientes con FQ debido a la destrucción tisular junto con la hiperinsuflación hacen que baje la capacidad vital forzada (FVC), lo que hace que el índice  $FEV_1/FVC$  no sea una prueba útil en FQ, pudiendo ser normal incluso en pacientes con enfermedad grave (10). Existe un pequeño grupo de pacientes con FQ que desarrolla una enfermedad pulmonar restrictiva primaria por razones no completamente entendidas (11).

## FUNCIÓN PULMONAR EN EL LACTANTE

Clásicamente, se ha considerado que el pulmón es normal al nacimiento; sin embargo, en los últimos años se ha descrito que muy precozmente comienza el proceso inflamatorio que aboca en la lesión bronquial irreversible (2,12) y desde que se han desarrollado técnicas cada vez más sensibles para la evaluación de la función pulmonar en el lactante, se ha hecho posible conocer la evolución de la misma desde las primeras semanas de vida.

## VOLÚMENES PULMONARES

Se ha descrito que el atrapamiento aéreo es una de las primeras alteraciones de la función pulmonar detectable en niños y adultos jóvenes con FQ y que antecede a la limitación de los flujos medidos mediante la espirometría forzada. Por ello, es lógico que se intente evaluar si ya en la época de lactante se produce esta alteración.

Al menos tres estudios han evaluado la TLC combinando el cálculo de la capacidad residual funcional (FRC) mediante pletismografía y la técnica de compresión torácica rápida con preinsuflación (RVRTC) que mide la FVC (13-15). Esta estrategia ha demostrado que en la FQ, hacia los 18 meses de edad, la TLC y la FVC no difieren significativamente de las medidas en niños sanos; sin embargo, tanto el RV como la relación RV/TLC fueron ligera, pero significativamente superiores en pacientes FQ a esa edad (13), lo que sugiere la presencia de atrapamiento aéreo en estos enfermos. No obstante, cuando se utiliza el cálculo de delta V, que es la diferencia entre la FRC medida mediante pletismografía ( $FRC_{\text{pleth}}$ ) y la obtenida mediante la técnica de lavado de nitrógeno ( $FRC_{\text{N}_2}$ ) no se encuentran diferencias estadísticamente significativas, y los autores concluyen que el atrapamiento aéreo, de existir, es clínicamente poco relevante a esa edad (13). El estudio realizado en 10 centros FQ norteamericanos que incluyó 100 niños de entre 17 semanas y 2 años de edad, describe que la FRC, el RV y la relación RV/TLC están, en general, anormalmente elevados en estos pacientes FQ (14), si bien hay que tener en consideración que este estudio utilizó controles normales históricos. El estudio llevado a cabo por *Peterson-Carmichael et al.* (15) en 16 niños con edades comprendidas entre unos 4 meses y 3 años (18-167 semanas), encuentra que el 75% de los mismos tenían atrapamiento aéreo definido como z-score de  $FRC_{\text{pleth}}$ , RV/TLC, y/o  $FRC_{\text{pleth}}/TLC$  mayor que 2. Así pues, salvo por la medida de delta V, los tres estudios demuestran un incremento en el RV y la relación RV/TLC en edades muy precoces de la vida y en pacientes clínicamente estables. Además, se encontró una correlación estadísticamente significativa entre estas tres medidas ( $FRC_{\text{pleth}}$ , RV/TLC, y  $FRC_{\text{pleth}}/TLC$ ) y el recuento de neutrófilos en el líquido de lavado broncoalveolar (BAL) y, a su vez, el z-score de  $FRC_{\text{pleth}}$  se correlaciona con la densidad de patógenos (15), medida como unidades formadoras de colonias (UFC)/mL. Estos hallazgos son concordantes con los de *Dakin et al.* (16), que demostraron que los pacientes FQ con infección significativa en las vías aéreas definida como el aislamiento en BAL de más de  $10^5$  UFC/mL, tienen una relación  $FRC_{\text{N}_2}/TLC_{\text{N}_2}$  significativamente mayor que los enfermos sin infección, y que, además, esta relación  $FRC_{\text{N}_2}/TLC_{\text{N}_2}$  se correlaciona con el número de neutrófilos y los niveles de interleukina 8 (IL-8) en el BAL, a una edad media de 2 años. Así mismo, la FRC está significativamente elevada, a la edad de 1 año, en los pacientes FQ en los que se identifica *Pseudomonas* en el BAL (17). Estos datos demuestran que la infección y la inflamación de la vía aérea se asocian con atrapamiento aéreo. Lamentablemente, en ninguno de estos dos estudios se dispuso de un grupo control de niños sanos, por lo que queda sin responder si los lactantes y niños pequeños con FQ tienen estas alteraciones de la función pulmonar tras la infección o incluso antes de esta circunstancia.

## FLUJOS ESPIRATORIOS

La afectación respiratoria de la FQ comienza en las vías aéreas y especialmente en las pequeñas vías aéreas (18). El desarrollo de técnicas de evaluación de la función pulmonar del lactante, como han sido la compresión torácica rápida a volumen corriente (RTC) o con preinsuflación (RVRTC), ha permitido medir flujos espiratorios en el lactante y niño pequeño que, consecuentemente, nos acerca al conocimiento de la fisiopatología y evolución de la obstrucción de la vía aérea.

La compresión torácica rápida a volumen corriente (RTC) fue la primera técnica desarrollada para medir flujos espiratorios en lactantes. Esta técnica consiste en medir mediante un neumotacógrafo el flujo obtenido tras realizar una compresión toracoabdominal al inicio de la espiración, mediante una chaquetilla, que se infla rápidamente, a una presión regulable, en el niño sedado y respirando a volumen corriente. Se mide el flujo que se alcanza en el momento en que, en la gráfica flujo/volumen, este es cero y, por tanto, el volumen pulmonar es, en ese momento, la FRC. La compresión se repite a presiones de inflado de la chaquetilla crecientes hasta alcanzar la limitación al flujo y, por tanto, cuando este no aumenta con el aumento de presión. Por ello, este flujo se conoce como flujo máximo a

capacidad residual funcional ( $V_{\max}$ FRC), habiéndose publicado numerosos estudios en FQ con esta técnica (13, 17, 19-23) (Tabla 1). En general, en estos estudios, el  $V_{\max}$ FRC no diferencia los enfermos con FQ asintomáticos de los niños sanos (13, 17, 19-21, 23), aunque sí es peor en los pacientes sintomáticos (19, 22) y mejora tras tratamiento (22). Por otro lado, el  $V_{\max}$ FRC medido en la época de lactante (a los 7 meses de edad media) no se correlaciona con FVC, FEV<sub>1</sub> ni FEF<sub>25-75</sub> de la espirometría forzada obtenida a los 6 años de edad (24). Dos estudios (21, 23) han comparado la utilidad de la RTC frente a la técnica RVRTC y ambos coinciden en que esta última técnica es más sensible para identificar la disminución individual de la función pulmonar en niños con FQ y clínicamente estables.

Tabla 1	Principales estudios que han evaluado la utilidad del $V_{\max}$ FRC en lactantes y niños pequeños con FQ			
	n	Edad	Características	Principales resultados
Beardsmore CS et al. 1988 (19)	28	< 1 año	Diagnosticados por clínica.	15/28 tenían $V_{\max}$ FRC normal. El $V_{\max}$ FRC se correlaciona con el sistema de puntuación clínico ( $p < 0,025$ ). Los niños con sGaw normal tienen normales el sistema de puntuación clínico y el $V_{\max}$ FRC.
Tepper R et al. 1988 (20)	25		Estudiados en las 2 primeras semanas tras diagnóstico clínico.	Los pacientes sintomáticos tienen peor $V_{\max}$ FRC, sin embargo, en los asintomáticos no se diferencia de los sanos.
Turner DJ et al. 1994 (21)	12 FQ 26 sanos	10,5 m (3-18 m) 14m (3-23 m)	9 pacientes diagnosticados por síntomas y 3 por diagnóstico prenatal testados en fase estable.	$V_{\max}$ FRC no encuentra diferencias entre FQ y sanos. RVRTC es una técnica más sensible.
Clayton Sr RG 1998 (22)	17	15 m (2-45 m)	Pacientes hospitalizados por exacerbación clínica.	El $V_{\max}$ FRC mejora tras el tratamiento y mejora tanto más cuanto peor era al ingreso.
Rosenfeld M et al. 2001 (17)	40	< 15 m	Diagnosticados por síntomas y el estudio se diseñó para estudiar la evolución a lo largo de 2 años.	No encuentra diferencias en $V_{\max}$ FRC entre pacientes en los que no se identifica ningún microorganismo por BAL vs. en los que se aíslan $< 10^5$ UFC/mL vs. en los que se aíslan $\geq 10^5$ UFC/mL. No se relaciona con % neutrófilos e IL-8 en BAL ni, a los 3 años de edad, con el tiempo desde el primer aislamiento de <i>Pseudomonas</i> .
Ranganathan SC et al. 2002 (23)	47 FQ 187 sanos	< 24 m	Diagnóstico por clínica a una edad media de 10 semanas. La primera prueba se realiza a un intervalo de 12 semanas (0-38) tras diagnóstico. Clínicamente estables sin infecciones de vías altas en las 3 semanas previas.	Solo un paciente tuvo un $V_{\max}$ FRC anormalmente bajo. Esta técnica no es útil para identificar la disminución individual de la función pulmonar en niños con FQ. RVRTC es más sensible.
Castile RG et al. 2004 (13)	29 FQ 30 sanos	1 m-3 a	Diagnosticados por clínica y clínicamente estables al hacer la prueba.	No se encuentran diferencias entre FQ y sanos.

sGaw: conductancia específica.

La técnica de compresión torácica rápida con preinsuflación se realiza tras la RTC a volumen corriente y consiste en realizar la compresión torácica rápida, tras presinsuflar aire en el niño a través de la mascarilla hasta alcanzar una presión de 30 cm de H<sub>2</sub>O. La compresión se realiza, entonces, con la chaquetilla a la presión de inflado de la misma cuantía con la que se alcanzó la limitación al flujo. La RVRTC permite obtener medidas de los flujos espiratorios comparables a los que se obtienen mediante la espirometría forzada convencional. Ha puesto de manifiesto que desde las primeras semanas de vida se encuentran alteraciones de la función pulmonar (25, 26) y, en general, antes de los 2 años de vida (13-15, 21, 23-29) (Tabla 2). Las alteraciones son tan precoces como a las 28 semanas de vida, edad a la que se evaluó una pérdida de -1,7 en el z-score del volumen espiratorio forzado a los 0.5 segundos (FEV<sub>0.5</sub>) y del -1,4 en el flujo espiratorio máximo al 75% de la capacidad vital forzada (FEF<sub>75</sub>) (25). En una cohorte de pacientes diagnosticados por cribado (26), la función pulmonar (FEV<sub>0.5</sub> y FEF<sub>75</sub>) es significativamente peor que en los controles sanos ya a una edad media de 59 semanas de vida, pero estas diferencias no son

significativas antes de los 6 meses y sí lo son después de los 6 meses de edad; en este grupo incluso es anormal la FVC. Ello demuestra no solo la precocidad de la afectación de la función respiratoria, sino que, además, evoluciona empeorando también muy precozmente. La pérdida de función pulmonar se produce incluso en ausencia de complicaciones (29) y en pacientes en los que no ha habido diagnóstico clínico de infecciones de vías bajas previas al estudio (23, 27). Por tanto, la alteración de la función respiratoria es propia de la FQ *per se*. Sin embargo, aunque la función pulmonar está disminuida respecto a los controles sanos cuando se mide la función pulmonar en pacientes FQ clínicamente estables (13-15,21,23-29), la auscultación de sibilancias, la presencia de tos en los días previos al test y la infección por *Pseudomonas aeruginosa* (incluso aunque aparentemente haya sido erradicada) son variables independientes asociadas con mayor pérdida de función pulmonar (29) y es peor en pacientes que ya han presentado síntomas previamente a la realización del estudio (28). Algunos estudios han evaluado, a la vez, la función pulmonar y marcadores de infección e inflamación de vías aéreas mediante BAL (15, 26, 28) y los resultados son contradictorios. Los estudios de *Linnane et al.* (26) y de *Nixon et al.* (28), concluyen que los marcadores de inflamación e infección en el BAL no explican suficientemente el declinar de la función pulmonar; sin embargo, el de *Peterson-Carmichael et al.* (15) encuentra una correlación negativa entre los z-score del FEF<sub>75</sub> y FEF<sub>25-75</sub> versus el nº de UFC/mL de los patógenos aislados, el porcentaje de neutrófilos y los niveles de IL-8, en el líquido del BAL.

Tabla 2 Principales estudios que han utilizado la técnica de compresión torácica rápida con preinsuflación en lactantes y niños pequeños con FQ				
	n	Edad	Características	Principales resultados
Turner DJ et al. 1994 (21)	FQ: 12 Control: 26	10 (3-18) m 14 (3-23) m	Estudio prospectivo cuyo objetivo fue determinar si los parámetros de flujo medidos mediante la técnica RVRTC podrían detectar anomalías en la función respiratoria de lactantes con FQ.	Los flujos FEV <sub>0.5</sub> y FEV <sub>0.75</sub> fueron significativamente menores en el grupo de pacientes con FQ.
Ranganathan SC et al. 2001 (27)	FQ: 33 Control: 87	< 2 años	Estudio prospectivo para determinar si los niños con FQ tienen una función pulmonar peor que los sanos muy precozmente e independientemente de infecciones respiratorias de vías bajas previas.	El FEV <sub>0.4</sub> y el FEF <sub>75</sub> fueron significativamente menores en los niños con FQ tanto en el grupo que había sufrido infecciones previas de vías bajas como en el que no las había padecido.
Nixon GM et al. 2002 (28)	36	< 3 años	Se trata de un estudio prospectivo en niños con FQ diagnosticados por cribado. El objetivo del estudio fue determinar la relación entre la inflamación e infección de las vías bajas, mediante marcadores en líquido de BAL, y la función pulmonar en lactantes y niños pequeños con FQ.	Se demuestra una peor función pulmonar (FEV <sub>0.5</sub> , FEV <sub>0.75</sub> y FEV <sub>1</sub> ) en pacientes sintomáticos. Se encontró una disminución del 10% en el FEV <sub>0.5</sub> de los pacientes con infección comparados con los no infectados, y aunque en el límite de la significación estadística (p=0,06), los autores lo consideran clínicamente relevante. No se pudo encontrar relación entre la función pulmonar y los marcadores de inflamación.
Ranganathan SC et al. 2002 (23)	FQ: 47 Control: 187	< 2 años	Estudio prospectivo para determinar la capacidad de los parámetros de las técnicas de RVRTC y RTC para detectar anomalías de la función pulmonar en FQ.	Se encuentra una disminución significativa de FVC, FEV <sub>0.5</sub> , FEF <sub>75</sub> y FEF <sub>25-75</sub> en pacientes con FQ, tanto si habían sufrido infección de vías bajas como si no, comparados con los controles sanos. RVRTC es una técnica más sensible para detectar anomalías que RTC.
Castile RG et al. 2004 (13)	FQ: 29 Control: 30	79,3±51,6 s 66,3±44,2 s	El objetivo es buscar diferencias en la función pulmonar de lactantes y niños pequeños normales y FQ clínicamente estables.	No encuentran diferencias en FVC, pero sí las hay en FEF <sub>50</sub> , FEF <sub>75</sub> , FEF <sub>85</sub> , FEF <sub>25-75</sub> .
Ranganathan SC et al. 2004 (25)	FQ: 34 Control: 32	28,4 (16,6-43,0) s 7,4 (5,7-8,9) s	Se reclutan lactantes inmediatamente tras el diagnóstico por síntomas y se repite la medida 6 meses después. El objetivo es determinar si las alteraciones iniciales persisten a pesar de tratamiento en un centro especializado.	Hay una disminución significativa en FVC, FEV <sub>0.5</sub> y FEF <sub>75</sub> tanto al diagnóstico como seis meses después en relación a los controles sanos, por lo que no hubo mejoría a pesar del tratamiento especializado.



Tabla 2 Principales estudios que han utilizado la técnica de compresión torácica rápida con preinsuflación en lactantes y niños pequeños con FQ (continuación)				
	n	Edad	Características	Principales resultados
Kozłowska WJ et al. 2008 (29)	FQ: 48 Control: 33	< 2 años	El objetivo del estudio es investigar la evolución de la función pulmonar durante los primeros 6 años de vida tras el diagnóstico de FQ.	La FQ <i>per se</i> , incluso en ausencia de complicaciones, se asocia con pérdida de la función pulmonar. Durante el período de estudio, se produce una pérdida significativa de FEV <sub>0.75</sub> cuantificada en un 7,5% (95%IC: 0,9 -13,6%) así como del 15,1% (95% IC: 3,6-25,3%) en el FEF <sub>25-75</sub> . La auscultación de sibilancias, presencia de tos reciente y la infección por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (incluso aunque aparentemente haya sido erradicada) son variables independientes asociadas con mayor pérdida de función pulmonar.
Linnane BM et al. 2008 (26)	FQ: 68 Control: 49	59 (6-131) s 41 (5-118) s	El objetivo del estudio es medir la función pulmonar en niños con FQ diagnosticados por cribado neonatal y describir su relación con la inflamación e infección pulmonares. El 96% de los reclutados lo fueron por cribado y en el 73,5% el cribado fue la única razón del diagnóstico. La edad media al diagnóstico fue de 6 semanas.	En los niños con FQ se encontró una disminución significativa en el FEV <sub>0.5</sub> y el FEF <sub>75</sub> del 17,4% y 39,7% respectivamente, respecto a la cohorte de niños sanos. No se encontraron diferencias en FVC. Un análisis <i>post-hoc</i> demostró que la media de FVC, FEV <sub>0.5</sub> y FEF <sub>75</sub> en menores de 6 meses no difiere de los menores de 6 meses sanos pero que estas 3 medidas son significativamente menores en los mayores de 6 meses. Los marcadores de inflamación e infección en BAL no explican suficientemente el declinar de la función pulmonar.
Harrison AM et al. 2009 (24)	41	7,4±6,1 m	Estudio retrospectivo para evaluar la correlación de las medidas de función pulmonar del lactante con las espirometrías forzadas obtenidas a los 6 años de edad.	EL FEF <sub>50</sub> medido a los 7 meses se correlaciona con el FEF <sub>25-75</sub> (r=0,567; p=0,004) y con el FEV <sub>1</sub> (r=0,428; p=0,037). Estas correlaciones fueron independientes de la edad al diagnóstico, sexo y aislamiento de <i>Pseudomonas</i> en el cultivo de exudado faríngeo.
Peterson-Carmichael SL et al. 2009 (15)	16	86 (18-167) s	Se midió función pulmonar a pacientes en los que se practicó fibrobroncoscopia por indicaciones clínicas. El objetivo fue correlacionar los marcadores de infección e inflamación del BAL con la función pulmonar.	Correlación negativa entre los z-score del FEF <sub>75</sub> y FEF <sub>25-75</sub> versus el nº de UFC/mL de patógenos aislados, el porcentaje de neutrófilos y los niveles de IL-8.
Davis SD et al. 2010 (14)	FQ: 100 Controles históricos: 155	14±6,2 m	EL objetivo fue evaluar la seguridad, viabilidad y capacidad para detectar anomalías de la función pulmonar en FQ. Se estudian al reclutamiento y a los 6 y 12 meses siguientes.	La media del FEF <sub>75</sub> de los pacientes FQ fue significativamente menor que la de los controles históricos. El FEV <sub>0.5</sub> empeora durante el período de estudio. Hay también tendencia a la disminución de FEF <sub>75</sub> y FEF <sub>25-75</sub> , aunque esta disminución no alcanza el nivel de significación estadística. El número de pacientes que tienen al menos una medida anormal (definida como z-score < -1,64) fue 17,8% para FEV <sub>0.5</sub> , 21,1% para el FEF <sub>25-75</sub> y 14,4% en el caso de la FVC.

FEV<sub>0.4</sub>; FEV<sub>0.5</sub> y FEV<sub>0.75</sub>: volúmenes espiratorios forzados a los 0.4, 0.5 y 0.75 segundos. FEF<sub>50</sub>, FEF<sub>75</sub>, FEF<sub>as</sub>: flujos espiratorios máximos al 50, 75 y 85% de la capacidad vital forzada.

Otro aspecto que ha sido estudiado es la evolución de la función pulmonar en estos primeros años de vida. *Ranganathan et al.* (27) estudiaron la evolución de la función pulmonar al diagnóstico y 6 meses después, y encontraron que FVC, FEV<sub>0.5</sub> y FEF<sub>75</sub> son significativamente peores que en los niños sanos tanto al diagnóstico como a los 6 meses y que no hay un cambio significativo en el z-score de estas medidas en esos 6 meses, a pesar de tratamiento en un centro especializado. El estudio realizado en varios hospitales de Londres (29) investigó la evolución de la función pulmonar, durante los primeros 6 años, en 48 pacientes con FQ diagnosticados por la clínica antes de los 2 años de vida; durante el período de estudio se produce una pérdida significativa de FEV<sub>0.75</sub> cuantificada en un 7,5% (95% IC: 0,9 -13,6%) así como del 15,1% (95% IC: 3,6-25,3%) en el FEF<sub>25-75</sub>. Por su parte, el estudio multicéntrico realizado en USA (14) mide la función pulmonar al reclutamiento y 6 y 12 meses después, y encontraron

que el  $FEV_{0.5}$  empeora durante el período de estudio. Hay también tendencia a la disminución de  $FEF_{75}$  y  $FEF_{25-75}$ , aunque esta disminución no alcanza el nivel de significación estadística.

En resumen, se demuestra que los flujos evaluados mediante la técnica de RVRTC, esencialmente  $FEV_{0.5}$ ,  $FEF_{75}$  y  $FEF_{25-75}$ , están disminuidos en lactantes con FQ respecto a niños sanos y esa disminución es demostrable tanto en los pacientes que han sufrido infecciones de vías bajas antes de medir la función pulmonar como en los que no y, aunque los pacientes que ya han presentado síntomas tienen peor función pulmonar, esta es anormal incluso en pacientes diagnosticados por cribado. Además, la infección e inflamación de vías bajas no explica completamente esta pérdida de función pulmonar que, por otra parte, también se ha demostrado que empeora progresivamente durante los primeros 6 años de vida.

## ÍNDICE DE ACLARAMIENTO PULMONAR

En los últimos años se ha propuesto que la técnica de lavado por múltiples respiraciones de un gas inerte (MBW), es aún más sensible y detecta alteraciones más precozmente que la de RVRTC. La técnica consiste en hacer respirar al paciente una mezcla de  $O_2$  al 21% con un gas inerte (generalmente  $SF_6$ ) hasta que se alcanza una concentración estable y no haya diferencia en la concentración del gas entre el aire inspirado y el espirado (fase de "washing"); entonces se cierra el acceso del gas inerte y comienza el lavado de este gas (fase de "washout"), de manera que la concentración del  $SF_6$  va disminuyendo en cada espiración y se continúa hasta que dicha concentración es  $<0,1\%$ , o  $1/40$  de la concentración inicial (30). Puede calcularse la FRC y el índice de aclaramiento pulmonar (LCI), que es la medida más importante de las que se obtienen con esta técnica, y representa el número de veces que es necesario eliminar la FRC para lavar todo el trazador (31,32). La ventaja de este índice es que es muy sensible para evaluar la heterogeneidad en la distribución de la ventilación. La obstrucción de la pequeña vía aérea, por inflamación o impactaciones de moco, representa un incremento muy escaso en la resistencia al flujo, por lo que solo cuando está muy avanzada repercute sobre medidas estándar de la función pulmonar como los mesoflujos o el  $FEV_1$ . Algunos estudios, sin embargo, han demostrado que el LCI es mucho más sensible en la medida de esa heterogeneidad de la distribución de la ventilación (31,33). Un estudio realizado en niños entre 3 y 18 años demuestra que en la mayoría de los pacientes con FQ se encuentran alteraciones de la distribución de la ventilación; incluso en niños con espirometría forzada normal. Estos hallazgos sugieren a los autores que el proceso de destrucción de las vías aéreas de los enfermos con FQ puede comenzar antes de que se haga evidente mediante la espirometría forzada (31). Esta técnica resultó, además, más sensible para detectar anomalías estructurales (definidas por alteraciones en la tomografía axial computarizada de alta resolución pulmonar) que la espirometría forzada en niños y adolescentes (30). A partir de estos estudios iniciales en niños mayores, se evaluó su utilidad en preescolares, demostrándose que en un grupo de 48 pacientes con FQ el valor predictivo positivo de esta técnica fue de 94% vs. 100% de la medida del  $FEV_1$ , pero el valor predictivo negativo fue del 62% vs. 25%. De hecho, el 73% de estos niños mostraron alteraciones del LCI, mientras que solo el 10,4% tuvieron un  $FEV_1$  anormal (34). En la actualidad, aún hay un escaso número de publicaciones respecto de la utilidad de esta técnica en lactantes. En niños con FQ reclutados antes de los 2 años de edad, se demostró que el LCI estaba significativamente elevado respecto de controles sanos (35), lo que demuestra que es posible identificar precozmente heterogeneidad en la distribución de la ventilación, y cuando se compara con la RVRTC, tanto LCI como  $FEV_{0.5}$  tienen una potencia similar para discriminar entre FQ y sanos (la media del área bajo la curva ROC resultó prácticamente igual entre el z-score de  $FEV_{0.5}$  y el LCI), obteniendo un resultado semejante con los mesoflujos (35).

## FUNCIÓN PULMONAR EN EL NIÑO PREESCOLAR

Durante la época preescolar (2 a 5 años inclusive), el tamaño de las vías aéreas continúa creciendo y probablemente sigue produciéndose incremento del número de alveolos. La caja torácica se osifica y, por lo tanto, el patrón respiratorio se parece más al del adulto. Los reflejos protectores como el de Hering-Breuer son menos importantes (36). Durante esta época de la vida progresan la inflamación pulmonar y los cambios estructurales pulmonares (37). También es la época en la que comienza a detectarse *Pseudomonas aeruginosa*, lo que se asocia a pérdida de

función pulmonar (29). Esta edad es una de las más difíciles para obtener datos válidos de función pulmonar. Por un lado, la sedación es más compleja y, por otro, no siempre quieren o pueden colaborar. Es imprescindible que los estudios de función pulmonar se realicen en un entorno amigable y por personal especialmente entrenado en el manejo de niños de estas edades. Es preciso desarrollar técnicas que requieran poca colaboración y coordinación. Recientemente se han publicado guías para la realización e interpretación de estudios de función pulmonar en preescolares (38). Frecuentemente, se utilizan técnicas que miden la función pulmonar a volumen corriente (oscilometría, resistencias por interrupción o por pletismografía, índice de aclaramiento pulmonar) por ser más sencillas (39), pero cuando el paciente colabora, el patrón oro sigue siendo la espirometría forzada (40).

### RESISTENCIAS POR INTERRUPCIÓN

La técnica de medición de resistencias por el método de la oclusión o interrupción (Rint) es sencilla y relativamente barata. Se basa en la asunción de que, cuando se produce una oclusión rápida y breve del flujo, se produce un equilibrio de la presión alveolar y la presión en la boca (41). La técnica es fácil de realizar en niños de 3 años o más y existen valores de referencia adecuados (42,43). La Rint está elevada en los niños con FQ comparados con los sanos (z-score de 1,3 vs. 0,19 en los controles sanos), aunque solo el 23% de los niños tenían valores por encima de la normalidad (44). Sin embargo, aunque como grupo tienen una Rint aumentada, solo 1 de cada 7 niños con FQ tuvo una función pulmonar fuera de la normalidad en un estudio longitudinal (45). La medición de resistencias presenta una variabilidad intersujeto importante, lo que limita su uso en la valoración de la respuesta al tratamiento y de la progresión de la enfermedad. La Rint espiratoria depende fundamentalmente de la resistencia de las vías aéreas proximales y, por lo tanto, no es una técnica suficientemente sensible para valorar una enfermedad que inicialmente es de pequeña vía aérea. Además, en los pacientes más graves con mayor grado de obstrucción bronquial, la Rint puede infraestimar la resistencia comparada con la Raw (46). Tampoco se ha visto útil para valorar el grado de hiperrespuesta bronquial en niños con FQ (47).

### OSCILOMETRÍA FORZADA

La técnica de la oscilación forzada (FOT) permite evaluar la resistencia mecánica del sistema respiratorio (Rrs) de forma no invasiva durante la respiración espontánea. Es una técnica sencilla que permite obtener datos válidos en alrededor del 80% de los niños por encima de los 3 años (48). En un estudio transversal en 56 niños con FQ de 2 a 7 años, *Gangell et al.* han encontrado un incremento de la resistencia y de la reactancia (49) que empeoraba cuando el paciente estaba sintomático. En niños con FQ, los parámetros de la oscilometría que mejor se correlacionan con el FEV<sub>1</sub> son la impedancia (Zsr) y la reactancia a 5 hertzios (X5) (50,51). La oscilometría no tiene suficiente sensibilidad para determinar cambios en la función pulmonar en FQ (52).

### RESISTENCIA ESPECÍFICA DE LAS VÍAS AÉREAS POR PLETISMOGRAFÍA

La medida de la resistencia específica de las vías aéreas por pletismografía (sRaw) se ha adaptado para su uso en preescolares (53). Es difícil lograr que un niño haga respiraciones contra un ocluidor para medir la FRC, pero expresar la resistencia como sRaw hace innecesario medir la FRC. La sRaw refleja el tamaño global de las vías aéreas incluyendo el efecto de la expansión pulmonar sobre el calibre de las vías aéreas. Como la sRaw es el producto de la resistencia de las vías aéreas por la FRC, no puede distinguir a cuál de los 2 componentes se debe un cambio (54). Trabajos de *Aurora et al.* (55) y *Nielsen et al.* (45) han descrito que más de la mitad de los niños con FQ tienen una sRaw anormal. En un estudio que comparó Rint, oscilometría forzada de impulsos (IOS), espirometría y sRaw, solo la última variable estaba consistentemente aumentada durante un seguimiento de 2 años (45).

### ÍNDICE DE ACLARAMIENTO PULMONAR

La técnica para la determinación del LCI, explicada previamente, parece ser muy prometedora en preescolares pues es capaz de detectar cambios sutiles de función pulmonar en niños con FQ. Las alteraciones en esta prueba

muestran la existencia de una ventilación pulmonar no homogénea. En el estudio de *Aurora*, el 73% de los niños de 2-6 años tenían una LCI anormal (55), por lo que es más sensible que las otras técnicas disponibles. La variabilidad en la medición era elevada y mayor que en niños sin FQ. Se ha comprobado que una LCI anormal a los 4 años de edad es capaz de predecir alteración de la función pulmonar en edad escolar; cuando la LCI en la edad preescolar es normal, generalmente la función pulmonar en edad escolar es normal (34). El LCI es más sensible al efecto del tratamiento. En un estudio en niños con función pulmonar normal, tratados con suero salino hipertónico o placebo, se pudo demostrar mejoría en el LCI pero no en la espirometría (56).

## ESPIROMETRÍA

Durante mucho tiempo se ha considerado que solo se podían obtener resultados válidos de espirometría en niños a partir de 6 o 7 años. Más recientemente se ha visto que un porcentaje elevado de niños por encima de 3 años pueden realizar registros válidos de espirometría (57-60) siempre y cuando se sigan correctamente las recomendaciones para estas edades (38) y se utilicen los valores de normalidad específicos para preescolares (61). En niños con FQ, la espirometría no detecta tantos cambios como otras técnicas como la sRaw o la LCI (45). Sin embargo, es útil para valorar cómo progresa la función pulmonar con el tiempo. Los niños con FQ tienen un FVC, MMEF y FEV<sub>1</sub> más bajos que los controles y los homocigotos F508del menor que los heterocigotos (62). También se ha comprobado que la espirometría ayuda a discriminar los preescolares que presentan una exacerbación de los que no la padecen (63).

## FUNCIÓN PULMONAR EN EL NIÑO ESCOLAR

La espirometría forzada es la prueba de función pulmonar más útil en niños colaboradores. El parámetro más utilizado es sin duda el FEV<sub>1</sub>. Todas las guías de manejo de FQ recomiendan realizar una espirometría forzada en cada visita. La gravedad de la FQ se clasifica generalmente por el grado de afectación del FEV<sub>1</sub> y del FVC. Los pacientes con un FEV<sub>1</sub> menor del 30% o una FVC < 40% se consideran graves, los pacientes con enfermedad leve pueden tener unos valores de FEV<sub>1</sub> y FVC dentro de la normalidad. Algunos estudios utilizan el valor de FEV<sub>1</sub> < 75% para definir enfermedad moderada. La función pulmonar puede mantenerse durante muchos años en los límites de la normalidad para sufrir períodos de progresión más rápida. Cuando la enfermedad no está muy desarrollada, la función pulmonar puede ser poco sensible para detectar cambios, pudiendo inducir a una falsa sensación de que el paciente está bien. Se ha comprobado que los niños pueden tener alteraciones importantes en la tomografía de alta resolución (TCAR) con función pulmonar normal (64). La medida del LCI es más sensible para detectar cambios en la TCAR (30,65,66) y también puede ser realizada en niños mayores y adultos (33). La medida de los mesoflujos (FEF<sub>25-75</sub>) es más sensible para detectar cambios iniciales de obstrucción de vía aérea periférica, pero es mucho más variable que el FEV<sub>1</sub>.

Los predictores de mayor pérdida de función pulmonar son los siguientes: tener una función pulmonar más elevada, estar colonizado por *Pseudomonas aeruginosa* o *Burkholderia cepacia*, tener exacerbaciones respiratorias frecuentes o comorbilidades como diabetes mellitus. Sin embargo, en niños no se ha comprobado que los que han sufrido infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* tengan peor función pulmonar que aquellos que no las han sufrido (67). Los pacientes con intolerancia a la glucosa, sobre todo las mujeres, tienen peor función pulmonar que los que no la tienen (68). Los pacientes con mutaciones en el gen *CFTR* que conllevan suficiencia pancreática suelen tener un menor deterioro de la función pulmonar (67). Los pacientes con 2 mutaciones clase I tienen una menor función pulmonar (FEV<sub>1</sub> y FVC) que aquellos con una combinación de clase I y clase II o 2 mutaciones clase II (69). A pesar de una gran variabilidad, la caída del FEV<sub>1</sub> se correlaciona con la mortalidad, de forma que cuando es menor del 30% del predicho, la mortalidad a los 2 años alcanza el 50% (70). Este valor se utiliza, junto con otros, para decidir el momento para poner a un paciente en lista de trasplante pulmonar. Otros valores de gran importancia en este aspecto son la existencia o no de un descenso rápido del FEV<sub>1</sub> en los últimos años y la edad menor de 15 años (71). Las pruebas de función pulmonar no solo ayudan a conocer la progresión de la enfermedad, sino que constituyen uno de los signos más útiles para

el diagnóstico de una exacerbación respiratoria y uno de los parámetros más eficaces para valorar su recuperación después del tratamiento. Dada la variabilidad intrínseca de la prueba, se considera una caída significativa de función pulmonar cuando el FEV<sub>1</sub> disminuye al menos un 12%. La variabilidad intra-día en la realización de la espirometría es generalmente baja (alrededor del 3% para el FEV<sub>1</sub>) y no se incrementa durante las exacerbaciones (72). La mayoría de los centros utilizan la vuelta a los valores previos del FEV<sub>1</sub> junto con la mejoría clínica para considerar la resolución de una exacerbación (73). Los pacientes con más exacerbaciones sufren una mayor pérdida de función pulmonar (74).

Alrededor de una cuarta parte de los pacientes con FQ tienen hiperrespuesta bronquial. Su etiología es multifactorial y diferente de la del asma. Esta hiperrespuesta bronquial no es constante a lo largo del tiempo. Su valoración se realiza mediante las pruebas de provocación bronquial (ejercicio, metacolina, histamina, manitol, etc.) y la respuesta a broncodilatadores. Algunos autores consideran que la existencia de hiperrespuesta bronquial en pacientes con FQ se relaciona con un mayor deterioro de la función pulmonar y es, por tanto, un hallazgo de mal pronóstico (75). La prueba más utilizada en la clínica para valorar la respuesta bronquial es la prueba de broncodilatación con un β<sub>2</sub>-adrenérgico que es positiva en un porcentaje elevado de pacientes, pero hasta en un 10-20% de los enfermos se produce un empeoramiento de la función pulmonar tras la inhalación del broncodilatador. Esta reducción de función pulmonar se ha relacionado con una inestabilidad de la vía aérea que empeora al perder el tono muscular broncomotor, aunque esta teoría no está del todo clara. La utilización de broncodilatadores de acción prolongada en pacientes con FQ es controvertida (76).

## BIBLIOGRAFÍA

- Armstrong DS, Grimwood K, Carlin JB, Carzino R, Gutierrez JP, Hull J, et al. Lower airway inflammation in infants and young children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156:1197-204.
- Sly PD, Brennan S, Gangell C, de Klerk N, Murray C, Mott L, et al. Lung disease at diagnosis in infants with cystic fibrosis detected by newborn screening. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:146-52.
- Armstrong DS, Hook SM, Jansen KM, Nixon GM, Carzino R, Carlin JB, et al. Lower airway inflammation in infants with cystic fibrosis detected by newborn screening. *Pediatr Pulmonol*. 2005;40:500-10.
- Elizur A, Cannon CL, Ferkol TW. Airway inflammation in cystic fibrosis. *Chest*. 2008;133:489-95.
- Anderson DH. Pathology of cystic fibrosis. *Ann NY Acad Sci*. 1962;93:500-17.
- Gustafsson PM. Peripheral airway involvement in CF and asthma compared by inert gas washout. *Pediatr Pulmonol*. 2007;42:168-76.
- Ratjen F, Grasemann H. Cystic fibrosis. En: Hammer J, Eber E (eds). *Paediatric Pulmonary Function Testing*. Progress in Respiratory Research. Basel, Karger; 2005, vol 33, p. 215-23.
- Hoffstein V, Brown I, Taylor R, McLean P, Zamel N. Maximum flow ratios at mid-vital capacity in young healthy adults. *Chest*. 1986;90:857-60.
- Davis PB, Byard PJ, Konstan MW. Identifying treatments that halt progression of pulmonary disease in cystic fibrosis. *Pediatr Res*. 1997;41:161-65.
- Landau LI, Phelan PD. The spectrum of cystic fibrosis. A study of pulmonary mechanics in 46 patients. *Am Rev Respir Dis*. 1973;108:593-602.
- Ries AL, Sosa G, Prewitt L, Friedman PJ, Harwood IR. Restricted pulmonary function in cystic fibrosis. *Chest*. 1988;94:575-79.
- McMorran BJ, Patat SA, Carlin JB, Grimwood K, Jones A, Armstrong DS, et al. Novel neutrophil-derived proteins in bronchoalveolar lavage fluid indicate an exaggerated inflammatory response in pediatric cystic fibrosis patients. *Clin Chem*. 2007;53:1782-91.
- Castile RG, Iram D, McCoy KS. Gas trapping in normal infants and in infants with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2004;37:461-69.
- Davis SD, Rosenfeld M, Kerby GS, Brumback L, Kloster MH, Acton JD, et al. Multicenter evaluation of infant lung function tests as cystic fibrosis clinical trial endpoints. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:1387-97.
- Peterson-Carmichael SL, Harris WT, Goel R, Noah TL, Johnson R, Leigh MW, et al. Association of lower airway inflammation with physiologic findings in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2009;44:503-11.
- Dakin CJ, Numa AH, Wang H, Morton JR, Vertzyas CC, Henry RL. Inflammation, infection, and pulmonary function in infants and young children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:904-10.
- Rosenfeld M, Gibson RL, McNamara S, Emerson J, Burns JL, Castile R, et al. Early pulmonary infection, inflammation, and clinical outcomes in infants with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2001;32:356-66.
- Tiddens HA, Donaldson SH, Rosenfeld M, Pare PD. Cystic fibrosis lung disease starts in the small airways: can we treat it more effectively? *Pediatr Pulmonol*. 2010;45:107-17.
- Beardsmore CS, Bar-Yishay E, Maayan C, Yahav Y, Katznelson D, Godfrey S. Lung function in infants with cystic fibrosis. *Thorax*. 1988;43:545-51.
- Tepper RS, Hiatt P, Eigen H, Scott P, Grosfeld J, Cohen M. Infants with cystic fibrosis: pulmonary function at diagnosis. *Pediatr Pulmonol*. 1988;5:15-18.
- Turner DJ, Lanteri CJ, LeSouef PN, Sly PD. Improved detection of abnormal respiratory function using forced expiration from raised lung volume in infants with cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 1994;7:1995-99.
- Clayton RG, Sr., Diaz CE, Bashir NS, Panitch HB, Schidlow DV, Allen JL. Pulmonary function in hospitalized infants and toddlers with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 1998;132:405-08.
- Ranganathan SC, Bush A, Dezateux C, Carr SB, Hoo AF, Lum S, et al. Relative ability of full and partial forced expiratory maneuvers to identify diminished airway function in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:1350-57.
- Harrison AN, Regelmann WE, Zirbes JM, Milla CE. Longitudinal assessment of lung function from infancy to childhood in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2009;44:330-39.
- Ranganathan SC, Stocks J, Dezateux C, Bush A, Wade A, Carr S, et al. The evolution of airway function in early childhood following clinical diagnosis of cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169:928-33.
- Linnane BM, Hall GL, Nolan G, Brennan S, Stick SM, Sly PD, et al. Lung function in infants with cystic fibrosis diagnosed by newborn screening. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:1238-44.
- Ranganathan SC, Dezateux C, Bush A, Carr SB, Castle RA, Madge S, et al. Airway function in infants newly diagnosed with cystic fibrosis. *Lancet*. 2001;358:1964-65.
- Nixon GM, Armstrong DS, Carzino R, Carlin JB, Olinsky A, Robertson CF, et al. Early airway infection, inflammation, and lung function in cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 2002;87:306-11.

29. Kozłowska WJ, Bush A, Wade A, Aurora P, Carr SB, Castle RA, et al. Lung function from infancy to the preschool years after clinical diagnosis of cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:42-49.
30. Gustafsson PM, De Jong PA, Tiddens HA, Lindblad A. Multiple-breath inert gas washout and spirometry versus structural lung disease in cystic fibrosis. *Thorax*. 2008;63:129-34.
31. Gustafsson PM, Aurora P, Lindblad A. Evaluation of ventilation maldistribution as an early indicator of lung disease in children with cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2003;22:972-79.
32. Horsley A. Lung clearance index in the assessment of airways disease. *Respir Med*. 2009;103:793-99.
33. Horsley AR, Gustafsson PM, Macleod KA, Saunders C, Greening AP, Porteous DJ, et al. Lung clearance index is a sensitive, repeatable and practical measure of airways disease in adults with cystic fibrosis. *Thorax*. 2008;63:135-40.
34. Aurora P, Stanojevic S, Wade A, Oliver C, Kozłowska W, Lum S, et al. Lung clearance index at 4 years predicts subsequent lung function in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:752-58.
35. Lum S, Gustafsson P, Ljungberg H, Hulskamp G, Bush A, Carr SB, et al. Early detection of cystic fibrosis lung disease: multiple-breath washout versus raised volume tests. *Thorax*. 2007;62:341-47.
36. Ranganathan SC, Gappa M. Cystic fibrosis. *Eur Respir Mon* 2010;47:225-39.
37. Stick SM, Brennan S, Murray C, Douglas T, Ungern-Sternberg BS, Garratt LW, et al. Bronchiectasis in infants and preschool children diagnosed with cystic fibrosis after newborn screening. *J Pediatr*. 2009;155:623-28.
38. Beydon N, Davis SD, Lombardi E, Allen JL, Arets HG, Aurora P, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:1304-45.
39. Lebecque P, Desmond K, Swartbroeckx Y, Dubois P, Lulling J, Coates A. Measurement of respiratory system resistance by forced oscillation in normal children: a comparison with spirometric values. *Pediatr Pulmonol*. 1991;10:117-22.
40. Gangell CL, Hall GL, Stick SM, Sly PD. Lung function testing in preschool-aged children with cystic fibrosis in the clinical setting. *Pediatr Pulmonol*. 2010;45:419-33.
41. Beydon N. Interrupter resistance: what's feasible? *Paediatr Respir Rev*. 2006;7 Suppl 1:S5-S7.
42. Merkus PJ, Mijnsbergen JY, Hop WC, de Jongste JC. Interrupter resistance in preschool children: measurement characteristics and reference values. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1350-55.
43. Zuriarrain Y, Villa JR, Pastor MD, Almería E. Resistencias por interrupción en niños: valores de normalidad. *An Pediatr (Barc)*. 2002;53:69-70.
44. Beydon N, Amsallem F, Bellet M, Boule M, Chaussain M, Denjean A, et al. Pulmonary function tests in preschool children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:1099-104.
45. Nielsen KG, Pressler T, Klug B, Koch C, Bisgaard H. Serial lung function and responsiveness in cystic fibrosis during early childhood. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169:1209-16.
46. Oswald-Mammosser M, Charloux A, Enache I, Lonsdorfer-Wolf E. The opening interrupter technique for respiratory resistance measurements in children. *Respirology*. 2010;15:1104-10.
47. Davies PL, Doull IJ, Child F. The interrupter technique to assess airway responsiveness in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2007;42:23-28.
48. Ranganathan S, Linnane B, Nolan G, Gangell C, Hall G. Early detection of lung disease in children with cystic fibrosis using lung function. *Paediatr Respir Rev*. 2008;9:160-67.
49. Gangell CL, Horak F, Jr., Patterson HJ, Sly PD, Stick SM, Hall GL. Respiratory impedance in children with cystic fibrosis using forced oscillations in clinic. *Eur Respir J*. 2007;30:892-97.
50. Villa JA JR, de Miguel DJ, Angelo VA, Salcedo PA, Neira Rodriguez MA, Sequeiros GA. Valoración de la función pulmonar mediante oscilometría de impulsos en pacientes con fibrosis quística. *Arch Bronconeumol*. 1998;34:520-24.
51. de Miguel Diez J, Villa Asensi JR, Angelo Vecchi A. Resistencias por oscilometría. Comparación de su comportamiento en pacientes con asma y fibrosis quística. *Rev Clin Esp*. 2006;206:95-97.
52. Moreau L, Crenesse D, Berthier F, Albertini M. Relationship between impulse oscillometry and spirometric indices in cystic fibrosis children. *Acta Paediatr*. 2009;98:1019-23.
53. Bisgaard H, Nielsen KG. Plethysmographic measurements of specific airway resistance in young children. *Chest*. 2005;128:355-62.
54. Nielsen KG. Plethysmographic specific airway resistance. *Paediatr Respir Rev*. 2006;7 Suppl 1:S17-S19.
55. Aurora P, Bush A, Gustafsson P, Oliver C, Wallis C, Price J, et al. Multiple-breath washout as a marker of lung disease in preschool children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:249-56.
56. Amin R, Subbarao P, Jabar A, Balkovec S, Jensen R, Kerrigan S, et al. Hypertonic saline improves the LCI in paediatric patients with CF with normal lung function. *Thorax* 2010;65:379-83.
57. Villa Asensi JR, González Alvarez MI, Villalobos Pinto E. Espirometría en el niño entre 3 y 6 años. En: Navarro Merino M, Andrés Martín A, Pérez Pérez G, editores. *Avances en neumología pediátrica*. Majadahonda (Madrid): Ergón; 2006. p. 211-22.
58. Nystad W, Samuelsen SO, Nafstad P, Edvardsen E, Stensrud T, Jaakkola JJ. Feasibility of measuring lung function in preschool children. *Thorax*. 2002;57:1021-27.
59. Vilozni D, Barak A, Efrati O, Augarten A, Springer C, Yahav Y, et al. The role of computer games in measuring spirometry in healthy and "asthmatic" preschool children. *Chest*. 2005;128:1146-55.
60. Gaffin JM, Shotlola NL, Martin TR, Phipatanakul W. Clinically useful spirometry in preschool-aged children: evaluation of the 2007 American Thoracic Society Guidelines. *J Asthma*. 2010;47:762-67.
61. Perez-Yarza EG, Villa JR, Cobos N, Navarro M, Salcedo A, Martin C et al. Espirometría forzada en preescolares sanos bajo las recomendaciones de la ATS/ERS: estudio CANDELA. *An Pediatr (Barc)*. 2009;70:3-11.
62. Marostica PJ, Weist AD, Eigen H, Angelicchio C, Christoph K, Savage J, et al. Spirometry in 3- to 6-year-old children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:67-71.
63. Mayer OH, Jawad AF, McDonough J, Allen J. Lung function in 3-5-year-old children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2008;43:1214-23.
64. De Jong PA, Nakano Y, Lequin MH, Mayo JR, Woods R, Pare PD, et al. Progressive damage on high resolution computed tomography despite stable lung function in cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2004;23:93-97.
65. Owens CM, Aurora P, Stanojevic S, Bush A, Wade A, Oliver C, et al. Lung Clearance Index and HRCT are complementary markers of lung abnormalities in young children with CF. *Thorax*. 2011;66:481-88.
66. Ellemunter H, Fuchs SI, Unsinn KM, Freund MC, Waltner-Romen M, Steinkamp G, et al. Sensitivity of Lung Clearance Index and chest computed tomography in early CF lung disease. *Respir Med*. 2010;104:1834-42.
67. Amin R, Lam M, Dupuis A, Ratjen F. The effect of early *Pseudomonas aeruginosa* treatment on lung function in pediatric cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2011;46:554-58.
68. Ziegler B, Oliveira CL, Rovedder PM, Schuh SJ, Abreu E Silva FA, Dalcin PT. Glucose intolerance in patients with cystic fibrosis: sex-based differences in clinical score, pulmonary function, radiograph score, and 6-minute walk test. *Respir Care*. 2011;56:290-97.
69. Geborek A, Hjelte L. Association between genotype and pulmonary phenotype in cystic fibrosis patients with severe mutations. *J Cyst Fibros*. 2011;10:187-92.
70. Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1992;326:1187-91.
71. Augarten A, Akons H, Aviram M, Bentur L, Blau H, Picard E et al. Prediction of mortality and timing of referral for lung transplantation in cystic fibrosis patients. *Pediatr Transplant*. 2001;5:339-42.
72. Sanders DB, Rosenfeld M, Mayer-Hamblett N, Stamey D, Redding GJ. Reproducibility of spirometry during cystic fibrosis pulmonary exacerbations. *Pediatr Pulmonol*. 2008;43:1142-46.
73. VanDevanter DR, O'Riordan MA, Blumer JL, Konstan MW. Assessing time to pulmonary function benefit following antibiotic treatment of acute cystic fibrosis exacerbations. *Respir Res*. 2010;11:137.
74. De Boer K, Vandemheen KL, Tullis E, Doucette S, Fergusson D, Freitag A, et al. Exacerbation frequency and clinical outcomes in adult patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 2011;66(8):680-5.
75. Eggleston PA, Rosenstein BJ, Stackhouse CM, Alexander MF. Airway hyperreactivity in cystic fibrosis. Clinical correlates and possible effects on the course of the disease. *Chest*. 1988;94:360-65.
76. Colombo JL. Long-acting bronchodilators in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2003;9(6):504-8.



## Capítulo 14

---

# OTROS ESTUDIOS ANATOMOFUNCIONALES

---

**M<sup>a</sup> Isabel Barrio Gómez de Agüero**

Servicio de Neumología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid

**Elena Urgellés Fajardo**

Servicio de Neumología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid

## TOLERANCIA AL ESFUERZO

Las pruebas de función pulmonar clásicas, como la espirometría y la pletismografía, proporcionan los parámetros utilizados habitualmente para valorar la gravedad de la afectación pulmonar, las agudizaciones, la respuesta al tratamiento y la evolución del deterioro pulmonar; sin embargo, no pueden predecir la tolerancia al esfuerzo, siendo esta una actividad habitual y que condiciona la calidad de vida.

De hecho, pacientes con una función en reposo similar pueden tener una gran diferencia en la capacidad de realizar diferentes actividades, por lo que las pruebas de esfuerzo pueden aportar información adicional de gran utilidad (1).

En los pacientes con Fibrosis Quística (FQ) se ha descrito una excelente correlación entre la supervivencia y la tolerancia al ejercicio, ya que en esta intervienen no solo la función pulmonar sino parámetros nutricionales, cardiovasculares y neuromusculares.

La tolerancia al ejercicio aeróbico en ellos resulta de considerable interés, ya que es uno de los principales determinantes de la calidad de vida relacionada con la salud (2), además de guardar una estrecha relación con el pronóstico y con la incapacidad escolar y laboral (3).

La identificación de los factores limitantes al ejercicio aeróbico podría resultar de considerable relevancia clínica, puesto que parece razonable asumir que de un mejor conocimiento de los mecanismos limitantes se podrían desprender futuras intervenciones terapéuticas.

### PRUEBAS DE TOLERANCIA AL ESFUERZO

Las pruebas de esfuerzo se pueden realizar en un laboratorio de pruebas funcionales o de manera más sencilla mediante las denominadas pruebas de campo.



## PRUEBAS DE LABORATORIO

### Prueba de ejercicio cardiorrespiratorio progresivo con análisis de la curva flujo volumen

La prueba del ejercicio cardiorrespiratorio progresivo en cicloergómetro o en tapiz rodante es el método más desarrollado y validado, constituyendo el patrón de referencia en la mayoría de los casos (4), ya que proporciona la medida fisiológica de la capacidad de ejercicio más usada, que es el consumo de oxígeno ( $\dot{V}O_2$ ).

El  $\dot{V}O_2$  máximo representa la eficiencia del sistema cardiorrespiratorio para aportar oxígeno a los músculos en el esfuerzo y la capacidad de estos para mantener el ejercicio. La realización debe ajustarse a las normas dadas por diversas sociedades médicas nacionales e internacionales (5, 6).

### Prueba con cicloergómetro

El equipo empleado consta de una bicicleta ergonómica, pulsioxímetro, equipo integrado de análisis de gases espirados, esfingomanómetro, neumotacógrafo, bala de calibración y electrocardiograma.

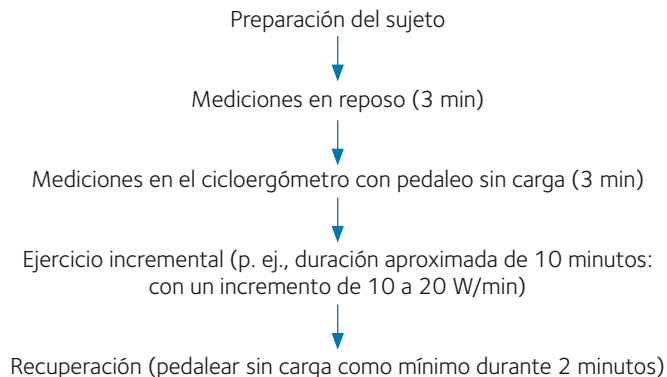
Tras explicar las características del procedimiento, se exponen los objetivos y los riesgos inherentes a la prueba. Se permite practicar libremente antes del inicio de la prueba para que se familiaricen con el procedimiento. La prueba se realiza mediante un protocolo incremental (Fig. 1).

FIGURA 1



### Cicloergómetro

Protocolos de ejercicio incremental (usando un cicloergómetro con control electromagnético)



Analizador de gases - ECG - TA - Pulsioximetría.

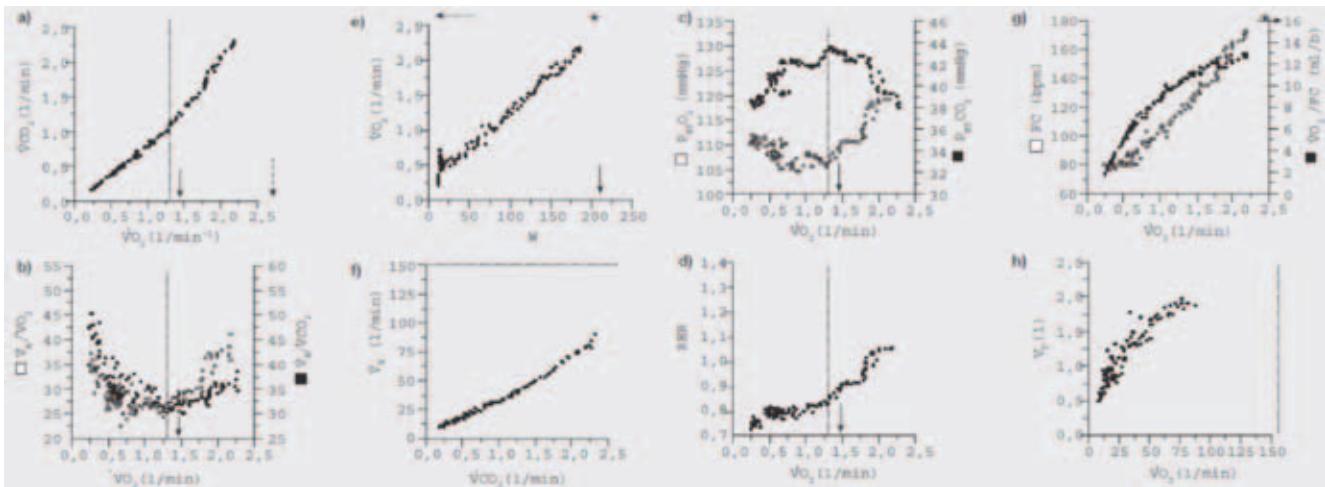
Tras una fase inicial de reposo de dos minutos, se comienza un minuto de ejercicio sin carga, seguido por incrementos progresivos de 15 W/min hasta el límite de tolerancia y una fase de recuperación de dos minutos. Se estimula al paciente a efectuar un esfuerzo regular a una cadencia de 60 ciclos/min y a prolongar la prueba hasta la limitación por síntomas.

En la fase de recuperación, se solicita al paciente que mantenga el pedaleo sin carga para evitar una hipotensión post-ejercicio. Después de retirada la mascarilla, se pregunta a cada sujeto por los síntomas (tipo e intensidad) que determinaron la interrupción del ejercicio.

A lo largo de la prueba se mide, respiración a respiración, la fracción de oxígeno y anhídrido carbónico en el aire espirado ( $F_{E}O_2$  y  $F_{E}CO_2$ , respectivamente), la carga de trabajo (W) y la ventilación minuto ( $\dot{V}E$ ), con sus componentes (frecuencia respiratoria [ $f$ ] y volumen corriente [ $V_T$ ]) (Fig. 2). La frecuencia cardíaca (HR) y la saturación de oxihemoglobina ( $SaO_2$ ) se obtienen de los registros continuos del electrocardiograma y de la pulsioximetría digital.

FIGURA 2

Principales parámetros analizados en la prueba de esfuerzo



Trabajo mecánico	Intensidad de trabajo (W)
Intercambio de gases	VO <sub>2</sub> , VCO <sub>2</sub> , RER, LT (V-slope)
Ventilación	Ve, Vt, FR, RV
Cardiovasculares	FC, HRR (reserva cardíaca). Pulso de O <sub>2</sub> (VO <sub>2</sub> /FC)
Equilibrio ácido-base	pH, pCO <sub>2</sub> , EB

La medida de la presión arterial sistémica se activa manualmente a intervalos de 1–2 minutos.

Se consideran criterios para interrumpir la prueba la presencia de síntomas, como dolor precordial agudo, palidez súbita, falta de coordinación, confusión mental o disnea grave; o signos como: 1) depresión del segmento ST superior a 1 mV; 2) inversión de la onda T; 3) extrasístoles ventriculares polimórficos o muy frecuentes (>6 min<sup>-1</sup>); 4) taquicardia ventricular; 5) descenso brusco de la presión arterial sistémica a cifras inferiores a las de reposo o 20 mmHg en relación a la medición previa durante el ejercicio; y 6) desarrollo de hipertensión durante la prueba, presión sistólica superior a 250 mmHg o presión diastólica superior a 130 mmHg (7).

**Prueba con tapiz rodante**

Es otro método empleado sobre todo en niños, porque es más parecido a la actividad física que realizan habitualmente y necesita de menos motivación; proporciona unos valores de consumo de oxígeno pico ligeramente superiores a los del cicloergómetro debido a la implicación de mayor número de músculos (7). El objetivo, según las recomendaciones de la ATS (8), es conseguir 4–6 minutos de ejercicio al 80–90% de la máxima frecuencia cardíaca predicha (220–edad). Se pueden emplear diversos protocolos, que difieren en cuanto a la velocidad e incrementos de esta y el aumento de la inclinación del tapiz rodante. El primero utilizado fue el de Bruce (6) que se diseñó inicialmente para enfermos coronarios. Posteriormente, para medidas cardiopulmonares, se emplea también el protocolo de Balke (9). No obstante, en pacientes pediátricos hay que emplear protocolos de incremento de rampas según la altura del sujeto y conseguir la frecuencia requerida. Se comienza a una velocidad de 1 km/h (1,5 km/h los más mayores) con un grado de inclinación de 5%, aumentando cada 15 segundos la velocidad en 0,1 km/h y 0,5% la rampa (10), se intenta conseguir en 2–3 minutos la frecuencia diana y mantenerla durante la prueba que generalmente se obtiene a una velocidad de más de 4,5 km/h y un gradiente de más de 15%. La duración total en mayores de 12 años es de unos 8 minutos y de 6 minutos en los menores.

**Parámetros valorables en las pruebas de tolerancia al ejercicio**

Los parámetros más valorables que se analizan en las pruebas de tolerancia al ejercicio se reflejan en la Figura 2. El parámetro más relevante para valorar los resultados de una prueba de esfuerzo es el consumo de oxígeno pico ( $\dot{V}O_{2\text{ pico}}$ ). Expresa la máxima capacidad cardiorrespiratoria de una persona. Es el máximo volumen de oxígeno consumido por unidad de tiempo relativo a la masa corporal (mL/kg/min) que se alcanza al final de una prueba cardiopulmonar de ejercicio

dinámico (andar o correr por un tapiz rodante o pedalear en un cicloergómetro). Además de ser el mejor indicador de condición física y de capacidad aeróbica según la OMS (11), el  $\dot{V}O_{2\text{pico}}$  es un excelente indicador del estado de salud de una persona, y tiene un elevado e independiente poder de predicción de la tasa de mortalidad (causada por cualquier enfermedad) en todos los grupos de población (12).

En los sujetos con FQ el consumo de oxígeno pico ( $\dot{V}O_{2\text{pico}}$ ) también es una variable de relevancia clínica y su medición periódica tiene un valor pronóstico (13).

En un estudio longitudinal durante 5 años, se observó que en la mayoría de los niños (edad <17 años) el  $\dot{V}O_{2\text{pico}}$  disminuye inevitablemente a razón de unos 2 mL/Kg/min por año. Este descenso del  $\dot{V}O_{2\text{pico}}$ , al igual que el de la función pulmonar ( $FEV_1$ ), es un importante factor de predicción de la mortalidad en esta población de enfermos pediátricos. La tasa de mortalidad es muy elevada en los que presentan valores de  $\dot{V}O_{2\text{pico}}$  inferiores a 32 mL $O_2$ /kg/min (60% en los siguientes 8 años), mientras que es prácticamente nula en aquellos niños con valores superiores a 45 mL $O_2$ /kg/min (14).

En pacientes adultos los niveles medios de  $\dot{V}O_{2\text{pico}}$  están claramente disminuidos, siendo la magnitud de esta reducción proporcional al grado de la alteración pulmonar (15).

Estos dos procedimientos requieren un equipamiento sofisticado y una metodología compleja, por lo que se han desarrollado alternativas más sencillas ampliamente reconocidas y estandarizadas que se detallan a continuación y que se denominan test de campo ("Field test").

## PRUEBAS SIMPLES DE ESFUERZO O PRUEBAS DE CAMPO

### Prueba de la caminata de 6 minutos

Esta prueba consiste en medir la distancia recorrida al caminar rápido durante ese período de tiempo. Su realización ha sido protocolizada por la *American Thoracic Society* (ATS) (16). Es un método accesible, barato y de fácil realización. La distancia recorrida se correlaciona con el  $\dot{V}O_{2\text{pico}}$  (17), aunque tiene la limitación de que depende de la motivación del paciente y puede reflejar solo un esfuerzo sub-máximo.

- **Condición del paciente:** vestimenta y calzado cómodos que permitan realizar actividad física (se les indica en la hoja informativa para padres y/o tutores). Comida ligera. No es recomendable el ayuno antes de la prueba. No haber realizado ejercicio intenso en las 2 h previas a la prueba de marcha, no presentar condiciones que limiten la marcha y que puedan interferir en la interpretación de la prueba, como lesiones en extremidades inferiores.
- **Razones para suspender la prueba:** dolor torácico, disnea intolerable, calambres musculares, diaforesis inexplicable, palidez o sensación de desvanecimiento. Siempre y cuando el paciente presente sintomatología y a criterio del examinador. Saturación de oxígeno menor de 75%.
- **Contraindicaciones:** ángor inestable (menos de 1 mes), infarto agudo de miocardio (menos de 1 mes), hipertensión arterial no controlada, presión arterial sistólica >180 mmHg o diastólica >100 mmHg (esta contraindicación es relativa).
- **Lugar de realización de la prueba:**
  - **Corredor:** será un sitio absolutamente plano y de superficie dura, con una longitud superior a 30 m, no transitado. La prueba se llevará a cabo a una temperatura agradable, quedando constancia de la temperatura ambiental, presión atmosférica y grado de humedad.
  - **Señales:** la prueba se llevará a cabo recorriendo de ida y de vuelta un tramo de corredor de 30 m de longitud, que estará delimitado por señales tipo conos de tráfico. Estas señales se colocarán a una distancia de 29 m entre sí, dejando 0,5 m en cada extremo para que el paciente pueda girar. La longitud del pasillo debe marcarse cada 3 metros. La línea de arranque que marca el principio y la vuelta deben marcarse en el suelo con una cinta brillante.
  - **Examinador:** no debe caminar con el sujeto, no debe hablar con nadie durante la prueba y debe usar un tono igual de voz al dar la frase de estímulo. Debe mirar al sujeto y no perder la cuenta de las vueltas, para lo que además dispondrá de un contador de vueltas manual.

- *Sala adyacente*: adyacente al corredor donde se realizará la prueba, estará habilitada una pequeña sala donde permanecerá el sujeto sentado durante 10 minutos antes de la realización de la prueba. Previamente se explicará la prueba, se realizará el examen físico, recogida de encuestas, peso, talla, tensión arterial, realización de espirometría forzada y colocación de pulsioxímetro.

■ *Realización de la prueba*: el paciente deberá ir en compañía del examinador, quien previamente le ha informado de las características de la prueba. En condiciones basales, se tomarán los signos vitales (frecuencia cardíaca y saturación de oxígeno en reposo) y se registrará el grado de disnea y de fatiga de las extremidades inferiores según escala de Borg modificada (Fig. 3). Antes de comenzar la caminata, se recordará al paciente la idea de recorrer la mayor distancia posible en 6 min (Fig. 4).

FIGURA 3

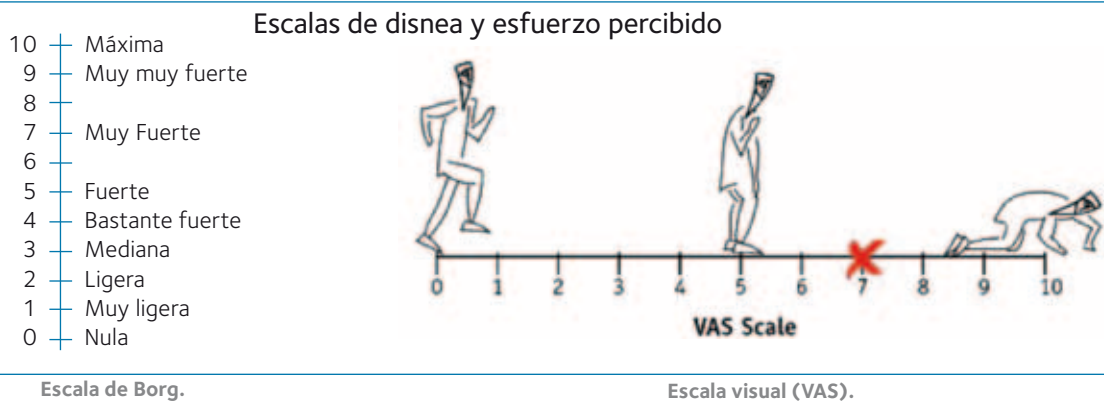
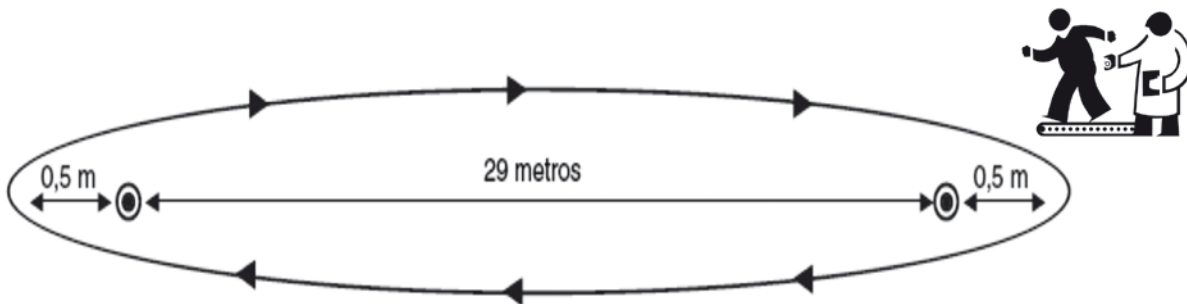


FIGURA 4

**Test de la marcha de 6 minutos**



Una vez situados en uno de los extremos del trayecto, se dará la señal verbal de empezar a caminar (1, 2, 3, comience) y se iniciará el cronometraje. El examinador seguirá al paciente durante toda la prueba, siempre por detrás, de tal forma que el ritmo o la velocidad de la marcha sean impuestos por el paciente y no por el examinador. El incentivo verbal durante la prueba se realizará cada minuto utilizando solo las frases siguientes y evitando estímulos gestuales:

- 1<sup>er</sup> minuto: *“Lo estás haciendo muy bien, faltan 5 min para finalizar”.*
- 2<sup>o</sup> minuto: *“Perfecto, continúa así, faltan 4 min”.*
- 3<sup>er</sup> minuto: *“Estás en la mitad del tiempo de la prueba, lo estás haciendo muy bien”.*
- 4<sup>o</sup> minuto: *“Perfecto, continúa así, faltan 2 min”.*
- 5<sup>o</sup> minuto: *“Lo estás haciendo muy bien, falta 1 min para acabar la prueba”.*
- Quince segundos antes de terminar la prueba se recuerda al paciente que se deberá detener con la indicación: *“¡Para!”.*
- 6<sup>o</sup> minuto: *“¡Para, la prueba ha terminado!”.*

Cada minuto se registrará el pulso y la saturación de oxígeno, siendo este el único momento en que el examinador podrá situarse junto al paciente.

Deberá prestarse especial atención en no interferir la marcha durante la obtención de estas variables. La prueba continúa mientras el paciente presente una  $\text{SaO}_2 \geq 75\%$  y se encuentre asintomático, siempre bajo el criterio del examinador. Según la normativa de la ATS no se establece un criterio de parada por la saturación o por la frecuencia cardíaca.

Una vez que el paciente se ha detenido, el examinador se acercará para registrar, lo antes posible, los datos finales de la prueba:  $\text{SaO}_2$ , pulso, grado de disnea y fatiga de extremidades inferiores según la escala de Borg modificada. Se registrarán el número de recorridos completos realizados y la distancia recorrida en el último tramo hasta el punto donde se detuvo. Se contabilizará el número total de metros recorridos.

Si por alguna razón el paciente se detiene durante la prueba, el examinador deberá asistirlo. Si el paciente se siente capaz de continuar y el examinador no encuentra ninguna razón para suspender la prueba se invitará al paciente a continuar con la frase: *“Cuando sientas que eres capaz de continuar, puedes seguir caminando”*.

Para obtener una buena fiabilidad se considera imprescindible la realización de 2 pruebas separadas por un período de descanso de 15 minutos para eliminar los sesgos producidos por el efecto aprendizaje.

Para el análisis, se consideran los valores obtenidos en la segunda caminata.

Existe un modelo de recogida de base de datos siguiendo el modelo propuesto por SEPAR ([www.separ.es](http://www.separ.es)). Esta prueba es un método accesible, barato y de fácil realización. La distancia recorrida se correlaciona con el consumo de oxígeno pico (18, 19).

En población infantil existen diversas publicaciones que reflejan los valores de referencia según la edad y en distintas poblaciones: china (18, 19), inglesa (20), austríaca (21). En nuestro país se ha realizado recientemente el estudio SEMIMAP en población española (<http://eprints.ucm.es/11622/>).

Una variación de esta prueba denominada 6MWORK consistente en multiplicar la distancia recorrida en 6 minutos por el peso, parece que sería más representativa en sujetos con fibrosis quística (22), ya que se relacionaría mejor con el  $\dot{V}\text{O}_2$  max en estos sujetos que el test de la marcha aislado.

### **Prueba de las escaleras o step de 3 minutos**

Se instruye a los pacientes para que suban y bajen unos peldaños comercializados con una altura de 15 cm. La frecuencia se debe de mantener a un ritmo de 30 pasos por minuto, 3 minutos controlados con un cronómetro, aconsejando que varíen la pierna de inicio del paso para evitar fatiga localizada en esa pierna. Este test produce más taquicardia y disnea que el test de la marcha, aunque no hay diferencias en la saturación y está influido por la longitud de los miembros de cada individuo; sin embargo, tiene la ventaja de que requiere poco espacio (23). Tiene mejor correlación con el consumo de oxígeno que el test de la caminata de 6 minutos. Debido a su baja intensidad no es muy útil en sujetos con afectación leve y pueden no objetivarse desaturaciones por este método. Se ha descrito su buena relación con respecto al deterioro pulmonar en sujetos adultos (24).

### **Prueba de marcha incremental de lanzadera (Shuttle test)**

El objetivo es alcanzar la mayor distancia recorrida y el nivel de velocidad de marcha más elevados posible, manteniendo el ritmo marcado por las pautas de una señal acústica de la prueba (para obtener la secuencia de señales acústicas de la prueba se puede descargar el archivo en [www.separ.es](http://www.separ.es)).

Para realizar la prueba se colocan 2 conos en los extremos de un tramo de 10 m. Debe ir y volver siguiendo el ritmo marcado por las señales acústicas. Al inicio y cada minuto se oyen 3 pitidos que significan un cambio de nivel

y, por lo tanto, un cambio en la velocidad de marcha. En el momento en que se debería estar girando al cono suena un pitido simple. Estos pitidos aumentan de frecuencia cada minuto, por lo que se debe aumentar la velocidad a la que se debe caminar entre uno y otro cono.

Como ventajas, está bien estandarizada y es altamente reproducible. Es sensible a cambios tras tratamiento y se correlaciona con el  $\dot{V}O_{2\text{ pico}}$ , calidad de vida y prueba de la caminata de 6 minutos (25); sin embargo, no se ha demostrado diferencia en niños sanos y con FQ con afectación leve o moderada, aunque sí en el grado de percepción de disnea (26).

El test ha sido validado en niños (27) y en adultos (28) con FQ. Como inconveniente, no están disponibles valores de normalidad. Se requiere un reproductor de sonido y es necesaria una motivación elevada, sobre todo, en los niveles de velocidad elevada.

### **Prueba modificada Munich Fitness (mMFT)**

Se basa en una prueba aceptada para valorar el estado físico de escolares de 6 a 18 años. Las instrucciones detalladas están publicadas en alemán disponibles en [www.sportunterricht.de](http://www.sportunterricht.de). La prueba consiste en 4 partes: equilibrio y rebotes, lanzamiento, flexibilidad de tronco y salto vertical. Esta prueba se realizó entre 286 niños con FQ con afectación leve-moderada de edades comprendidas entre 6 y 18 años, mostrando una buena valoración de diversos componentes de la capacidad física, flexibilidad, equilibrio y capacidades motoras (29).

### **VALORACIÓN DE LA DISNEA PERCIBIDA**

La disnea es un síntoma frecuente en sujetos con fibrosis quística durante el ejercicio. Es una sensación subjetiva que a veces no va asociada a otros síntomas como tos y/o sibilancias y a veces hace que rechacen la actividad física. Dependiendo de la afectación pulmonar, la disnea ocurrirá durante el ejercicio o incluso en reposo. Para poder cuantificarla se utilizan habitualmente unos cuestionarios o escalas.

Las dos escalas más empleadas son la escala de Borg (30) o una escala visual (escala VAS) (31) (Fig. 3). Estas valoraciones de disnea se pueden aplicar en población infantil (32) y adultos. La aplicación de las escalas se realiza antes y después de cualquier prueba de esfuerzo.

### **ELECCIÓN DE LA PRUEBA DE ESFUERZO**

Aunque la medición de la tolerancia al esfuerzo es una técnica recomendada anualmente dentro de las revisiones rutinarias, en la práctica no se realiza de forma habitual.

Las pruebas realizadas en laboratorio tienen la ventaja de que nos dan medidas ventilatorias, pero requieren un personal experto, el equipo es caro y necesitan espacio apropiado, mientras que las pruebas de campo son fáciles de realizar en cualquier instalación, se pueden aplicar a grandes estudios de población y son baratas, aunque son menos útiles a nivel diagnóstico y los datos de validación a largo plazo son limitados.

Los estándares ingleses de cuidados en FQ recomiendan realizarla una vez al año, aunque no siempre se consigue por dificultades técnicas (8).

En Alemania, solo en el 60% de los centros especializados se realiza cada 1-3 años a partir de los 8 años de edad. No obstante, en los centros en que no se pueda disponer de pruebas de laboratorio, sí sería recomendable al menos realizar una prueba de campo, que requiere menos equipamiento y es de fácil realización incluso en sujetos pediátricos (33).

## FIBROBRONCOSCOPIA

Hasta hace unos años, la indicación de fibrobroncoscopia en los pacientes con FQ era empleada solo con fines terapéuticos, generalmente en caso de complicaciones, atelectasias persistentes o mala evolución clínica.

Con el inicio de programas de cribado neonatal nos encontramos ante un nuevo reto: queremos conocer cuál es la verdadera historia del inicio y progresión de la enfermedad para poder evitar o detener la cascada de acontecimientos que inevitablemente van a desencadenar los procesos de infección e inflamación y el daño consecuente a nivel pulmonar, que es el que va a marcar la morbilidad y mortalidad en estos enfermos.

Diversos estudios demuestran la presencia, ya en los primeros años de vida, de enfermedad pulmonar, la función pulmonar puede estar afectada (34), algunos pueden tener infección pulmonar, incluyendo *Pseudomonas aeruginosa*, y hay también datos que demuestran que también existe inflamación pulmonar en los primeros años de vida (35), con un debate aún sin resolver de si precede a la infección o es simplemente consecuencia, aunque estudios longitudinales en pacientes diagnosticados por cribado neonatal sugieren que la inflamación se debe a una carga infecciosa en estos pacientes (36, 37). Sin embargo, el diagnóstico de la infección pulmonar en los niños no es fácil, ya que las secreciones orofaríngeas tienen un bajo poder predictivo positivo, en torno a un 41-44% (38), para detectar infección respiratoria baja con *Pseudomonas aeruginosa*, principalmente en niños menores de 18 m, por lo que el BAL sería la única forma posible de estudiar los mecanismos de infección e inflamación en los niños afectados de FQ.

Con el fin de optimizar el rendimiento de estos estudios de investigación, en febrero de 2007 la ERS patrocinó una reunión para estandarizar el lavado broncoalveolar (BAL) para la "vigilancia" microbiológica en los niños con FQ (39), aconsejándose una serie de recomendaciones que se detallan en la Figura 5 y siguiendo las indicaciones para la realización de BAL en niños aconsejadas por la Sociedad Respiratoria Europea (*ERS Task Force*) (40).

FIGURA 5

## Estudios de infección-inflamación (ERS 2007)



## Definición de infección en BAL

- Infección >10<sup>5</sup> CFU/mL (crecimiento profuso).
- Colonias aisladas : 10<sup>2</sup>-10<sup>4</sup> CFU/mL (crecimiento escaso).
- Crecimiento no significativo:<10<sup>2</sup> CFU/mL.
- Flora mixta oral: múltiples colonias sin organismos predominantes.
- Se admiten recuentos semicuantitativos ya que algunos centros no pueden disponer de microbiología cuantitativa.

## Estudios de inflamación

- Debe indicarse el % de líquido recogido.
- Recuento de células expresadas como nº de células/mL de BAL.
- Recuento diferencial de células (macrófagos, neutrófilos, linfocitos, etc.).
- Componentes no celulares: marcadores inflamatorios.

## INFLAMACIÓN Y FUNCIÓN PULMONAR

No está clara la relación entre la inflamación, infección y el deterioro de la función pulmonar. Se sabe que las infecciones inducen una respuesta inflamatoria aguda y posteriormente crónica, principalmente en las infecciones de vías respiratorias bajas por *P. aeruginosa*, y que la asociación con *Staphylococcus aureus* empeora la inflamación (41).

Estudios muy importantes realizados en Australia (42) y EE.UU. (38, 40) demuestran que tanto la inflamación como la infección se detectan desde edades muy tempranas. Los marcadores de inflamación (neutrófilos y citoquinas pro-inflamatorias) están ya presentes en las primeras semanas de vida y aumentan con la edad y con las infecciones. La infección pulmonar se asocia a detección de elastasa neutrofílica libre, a aumento de mieloperoxidasa en BAL y a marcadores de daño pulmonar por estrés oxidativo, indicando que las defensas pulmonares antioxidantes y antiproteasas están elevadas en estos pacientes.

Un estudio realizado en niños con FQ (35) concluye que hay relación entre la existencia de parámetros de inflamación grave en vías respiratorias bajas, con una mayor afectación en la función pulmonar. Sin embargo, otros autores (43), en estudios en pacientes asintomáticos, no encuentran relación entre la función pulmonar y datos inflamatorios, aunque sí ven un deterioro pulmonar a partir de los 6 m de vida, inclusive en ausencia de infección, por lo que se sugiere que habría otros factores que serían responsables del remodelamiento de la vía aérea. Incluso, desde una edad tan temprana, como los 3 primeros meses, ya hay datos de inflamación, infección y alteraciones estructurales (44, 45). Un estudio más reciente comparando datos entre BAL y función pulmonar en niños diagnosticados por cribado neonatal (46), confirma que la existencia de marcadores de inflamación conlleva un deterioro pulmonar que es más acusado en el caso de que se acompañe de infección pulmonar, por lo que se deben dirigir los estudios a intentar controlar la inflamación e infección desde épocas tempranas.

## MICROBIOLOGÍA

Quizás la mejor justificación de aplicar la fibrobroncoscopia y BAL en niños con FQ en la actualidad sea la posibilidad de obtener una identificación y tratamiento precoz de la *P. aeruginosa* en niños pequeños que no expectoran.

En un estudio multicéntrico norteamericano (47) en el que se realizaban broncoscopias anuales a niños diagnosticados por cribado neonatal se mostró que un 8% habían adquirido *P. aeruginosa* en el primer año y casi un 20% al tercer año. En el estudio australiano (48, 49) encuentran que a los 6 m, el 3% está infectado por *P. aeruginosa*. y el 62% de infecciones detectadas por BAL eran asintomáticas.



## HISTOLOGÍA

Se han realizado estudios de biopsia endobronquial en niños (40) para estudiar la existencia de cambios histológicos en la vía aérea proximal a nivel subepitelial o en la matriz extracelular. Este estudio ha sido objeto de críticas desde el punto de vista ético (50, 51). Pero sus defensores argumentan que habría cambios estructurales desde edades muy tempranas independientes de la infección e inflamación y que podrían beneficiarse de tratamientos especiales como los macrólidos para intentar evitar el remodelamiento de la vía aérea.

## CONCLUSIONES

- La fibrobroncoscopia y el BAL nos están aportando conocimientos muy interesantes sobre el seguimiento microbiológico y de la patogénesis de la enfermedad pulmonar de la FQ.
- Sigue habiendo dudas sobre la cronología entre la inflamación, infección o alteración de la vía aérea.

El futuro está en el empleo de marcadores de inflamación y remodelado de la vía aérea, preferiblemente de forma no invasiva, para poder monitorizar la enfermedad pulmonar y poder actuar lo antes posible con futuros tratamientos desde la primera infancia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Baraldi E, Carraro S. Exercise testing and chronic lung diseases in children. *Paediatr Respir Rev.* 2006;7 Suppl 1:S196-8.
2. Bradley J, McAlister O, Elborn S. Pulmonary function, inflammation, exercise capacity and quality of life in cystic fibrosis. *Eur Respir J.* 2001;17(4):712-5.
3. Frangolias DD, Holloway CL, Vedal S, Wilcox PG. Role of exercise and lung function in predicting work status in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(2):150-7.
4. McKone EF, Barry SC, FitzGerald MX, Gallagher CG. Reproducibility of maximal exercise ergometer testing in patients with cystic fibrosis. *Chest.* 1999;116(2):363-8.
5. ERS Task Force, Palange P, Ward SA, Carlsen KH, Casaburi R, Gallagher CG, et al. Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. *Eur Respir J.* 2007;29(1):185-209.
6. American Thoracic Society, American College of Chest Physicians. ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(2):211-77.
7. Grupo de Trabajo de la SEPAR. Cardiopulmonary exercise tests. *Arch Bronconeumol.* 2001;37(7):247-68.
8. Radtke T, Stevens D, Benden C, Williams CA. Clinical exercise testing in children and adolescents with cystic fibrosis. *Pediatr Phys Ther.* 2009;21(3):275-81.
9. Bruce RA, McDonough JR. Stress testing in screening for cardiovascular disease. *Bull N Y Acad Med.* 1969;45(12):1288-305.
10. Nagle FJ, Balke B, Naughton JP. Gradational step tests for assessing work capacity. *J Appl Physiol.* 1965;20(4):745-8.
11. San Juan AF, Fleck SJ, Chamorro-Vina C, Mate-Munoz JL, Moral S, Perez M, et al. Effects of an intrahospital exercise program intervention for children with leukemia. *Med Sci Sports Exerc.* 2007;39(1):13-21.
12. Shephard RJ, Allen C, Benade AJ, Davies CT, Di Prampero PE, Hedman R, et al. The maximum oxygen intake. an international reference standard of cardiorespiratory fitness. *Bull World Health Organ.* 1968;38(5):757-64.
13. Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med.* 2002;346(11):793-801.
14. Nixon PA, Orenstein DM, Kelsey SF, Doershuk CF. The prognostic value of exercise testing in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 1992;327(25):1785-8.
15. Pianosi P, Leblanc J, Almudevar A. Peak oxygen uptake and mortality in children with cystic fibrosis. *Thorax.* 2005;60(1):50-4.
16. Ferrazza AM, Martolini D, Valli G, Palange P. Cardiopulmonary exercise testing in the functional and prognostic evaluation of patients with pulmonary diseases. *Respiration.* 2009;77(1):3-17.
17. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: Guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(1):111-7.
18. Nixon PA. Role of exercise in the evaluation and management of pulmonary disease in children and youth. *Med Sci Sports Exerc.* 1996;28(4):414-20.
19. Gulmans VA, de Meer K, Brackel HJ, Faber JA, Berger R, Helden PJ. Outpatient exercise training in children with cystic fibrosis: Physiological effects, perceived competence, and acceptability. *Pediatr Pulmonol.* 1999;28(1):39-46.
20. Li AM, Yin J, Au JT, So HK, Tsang T, Wong E, et al. Standard reference for the six-minute-walk test in healthy children aged 7 to 16 years. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(2):174-80.
21. Lammers AE, Hislop AA, Flynn Y, Haworth SG. The 6-minute walk test: Normal values for children of 4-11 years of age. *Arch Dis Child.* 2008;93(6):464-8.
22. Geiger R, Strasak A, Tremel B, Gasser K, Kleinsasser A, Fischer V, et al. Six-minute walk test in children and adolescents. *J Pediatr.* 2007;150(4):395,9, 399.e1-2.
23. Hommerding PX, Donadio MV, Paim TF, Marostica PJ. The Borg scale is accurate in children and adolescents older than 9 years with cystic fibrosis. *Respir Care.* 2010;55(6):729-33.
24. Narang I, Pike S, Rosenthal M, Balfour-Lynn IM, Bush A. Three-minute step test to assess exercise capacity in children with cystic fibrosis with mild lung disease. *Pediatr Pulmonol.* 2003;35(2):108-13.
25. Holland AE, Rasekaba T, Wilson JW, Button BM. Desaturation on 3-minute step test predicts impaired twelve-month outcomes in adult cystic fibrosis. *Respir Care.* 2011;56(8):1137-42.
26. Pouessel G, Santos C, Thumerelle C, Neve V, Sardet A, Wizla N, et al. Reproducibility of the shuttle walk test in children with cystic fibrosis. *Rev Mal Respir.* 2003;20(5 Pt 1):711-8.

27. Coelho CC, Aquino Eda S, de Almeida DC, Oliveira GC, Pinto Rde C, Rezende IM, et al. Comparative analysis and reproducibility of the modified shuttle walk test in normal children and in children with cystic fibrosis. *J Bras Pneumol.* 2007;33(2):168-74.
28. Selvadurai HC, Cooper PJ, Meyers N, Blimkie CJ, Smith L, Mellis CM, et al. Validation of shuttle tests in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2003;35(2):133-8.
29. Bradley J, Howard J, Wallace E, Elborn S. Validity of a modified shuttle test in adult cystic fibrosis. *Thorax.* 1999;54(5):437-9.
30. Lesser DJ, Fleming MM, Maher CA, Kim SB, Woo MS, Keens TG. Does the 6-min walk test correlate with the exercise stress test in children? *Pediatr Pulmonol.* 2010;45(2):135-40.
31. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc.* 1982;14(5):377-81.
32. Aros F, Boraita A, Alegria E, Alonso AM, Bardaji A, Lamiel R, et al. Guidelines of the spanish society of cardiology for clinical practice in exercise testing. *Rev Esp Cardiol.* 2000;53(8):1063-94.
33. Bell SC, Morris NR. Exercise testing in patients with cystic fibrosis: Why and which? *J Cyst Fibros.* 2010;9(5):299-301.
34. Teoh OH, Trachsel D, Mei-Zahav M, Selvadurai H. Exercise testing in children with lung diseases. *Paediatr Respir Rev.* 2009;10(3):99-104.
35. Khan TZ, Wagener JS, Bost T, Martinez J, Accurso FJ, Riches DW. Early pulmonary inflammation in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151(4):1075-82.
36. Brennan S, Hall GL, Horak F, Moeller A, Pitrez PM, Franzmann A, et al. Correlation of forced oscillation technique in preschool children with cystic fibrosis with pulmonary inflammation. *Thorax.* 2005;60(2):159-63.
37. Muhlebach MS, Stewart PW, Leigh MW, Noah TL. Quantitation of inflammatory responses to bacteria in young cystic fibrosis and control patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(1):186-91.
38. Armstrong DS, Hook SM, Jamsen KM, Nixon GM, Carzino R, Carlin JB, et al. Lower airway inflammation in infants with cystic fibrosis detected by newborn screening. *Pediatr Pulmonol.* 2005;40(6):500-10.
39. Rosenfeld M, Emerson J, Accurso F, Armstrong D, Castile R, Grimwood K, et al. Diagnostic accuracy of oropharyngeal cultures in infants and young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 1999;28(5):321-8.
40. Brennan S, Gangell C, Wainwright C, Sly PD. Disease surveillance using bronchoalveolar lavage. *Paediatr Respir Rev.* 2008;9(3):151-9.
41. de Blic J, Midulla F, Barbato A, Clement A, Dab I, Eber E, et al. Bronchoalveolar lavage in children. ERS task force on bronchoalveolar lavage in children. *European Respiratory Society. Eur Respir J.* 2000;15(1):217-31.
42. Sagel SD, Gibson RL, Emerson J, McNamara S, Burns JL, Wagener JS, et al. Impact of *Pseudomonas* and *Staphylococcus* infection on inflammation and clinical status in young children with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2009;154(2):183-8.
43. Peterson-Carmichael SL, Harris WT, Goel R, Noah TL, Johnson R, Leigh MW, et al. Association of lower airway inflammation with physiologic findings in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2009;44(5):503-11.
44. Linnane BM, Hall GL, Nolan G, Brennan S, Stick SM, Sly PD, et al. Lung function in infants with cystic fibrosis diagnosed by newborn screening. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(12):1238-44.
45. Nixon GM, Armstrong DS, Carzino R, Carlin JB, Olinsky A, Robertson CF, et al. Early airway infection, inflammation, and lung function in cystic fibrosis. *Arch Dis Child.* 2002;87(4):306-11.
46. Sly PD, Brennan S, Gangell C, de Klerk N, Murray C, Mott L, et al. Lung disease at diagnosis in infants with cystic fibrosis detected by newborn screening. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(2):146-52.
47. Pillarisetti N, Williamson E, Linnane B, Skoric B, Robertson CF, Robinson P, et al. Infection, inflammation and lung function decline in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(1):75-81.
48. Rosenfeld M, Gibson RL, McNamara S, Emerson J, Burns JL, Castile R, et al. Early pulmonary infection, inflammation, and clinical outcomes in infants with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2001;32(5):356-66.
49. Rosenfeld M. Overview of published evidence on outcomes with early diagnosis from large US observational studies. *J Pediatr.* 2005;147(3 Suppl):S11-4.
50. Molina-Teran A, Hilliard TN, Saglani S, Haxby E, Scallan M, Bush A, et al. Safety of endobronchial biopsy in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2006;41(11):1021-4.
51. Regamey N, Hilliard TN, Saglani S, Zhu J, Scallan M, Balfour-Lynn IM, et al. Quality, size, and composition of pediatric endobronchial biopsies in cystic fibrosis. *Chest.* 2007;131(6):1710-7.
52. Mallory GB, Jr. Pitfalls in non-therapeutic research in children. *Pediatr Pulmonol.* 2006;41(11):1014-16; discussion 1017-20.



## Capítulo 15

# MONITORIZACIÓN DE LA AFECTACIÓN PULMONAR MEDIANTE TÉCNICAS DE IMAGEN

### Harm AWM Tiddens

Department of Pediatric Pulmonology and Allergology  
Department of Radiology, Erasmus Medical Centre Rotterdam Sophia  
Children's Hospital Rotterdam, The Netherlands

### Karla González Graniel

Department of Radiology, Erasmus Medical Centre Rotterdam Sophia  
Children's Hospital Rotterdam, The Netherlands

## RESUMEN

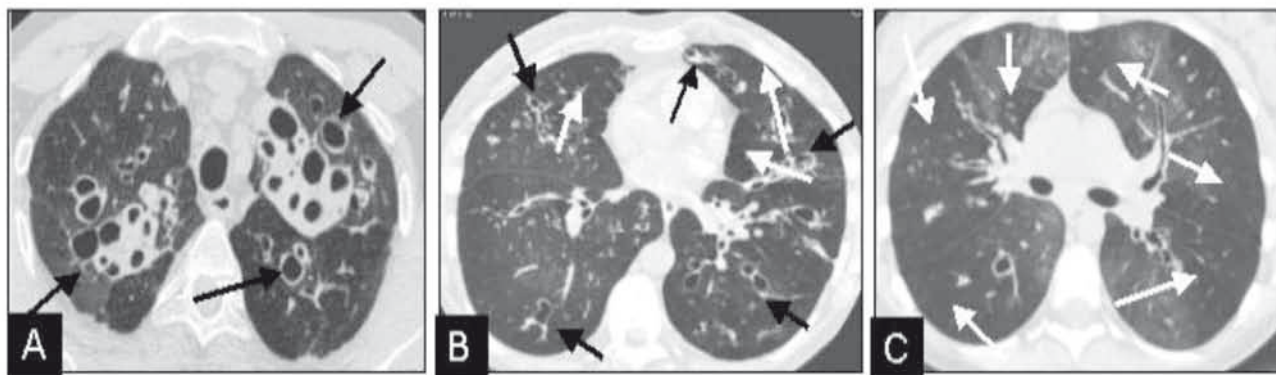
La afectación pulmonar de la Fibrosis Quística (FQ) comienza en fases tempranas de la vida y se caracteriza por inflamación e infección pulmonar crónicas que persisten durante toda la vida. Tanto la inflamación como la infección llevan a un daño estructural pulmonar precoz e irreversible. Los cambios patológicos más importantes son bronquiectasias y bronquiolitis obliterante afectando a las vías aéreas pequeñas. La evolución de la enfermedad y el espectro de los cambios estructurales varían ampliamente entre los enfermos debido a diferencias genotípicas y ambientales. El objetivo principal del tratamiento de la FQ es prevenir que se produzcan daños estructurales y conservar la función pulmonar. La correcta monitorización de la afectación pulmonar en la FQ es fundamental para ajustar el tratamiento a las necesidades del enfermo. Las pruebas de función respiratoria (PFR) son importantes para monitorizar el estado funcional del pulmón. No obstante, las PFR son únicamente una medida indirecta de la arquitectura pulmonar y no tienen sensibilidad en caso de daño localizado o en fases iniciales.

La tomografía computarizada (TC) de tórax es actualmente la herramienta más sensible para monitorizar los cambios en la arquitectura pulmonar. La información que se obtiene de las PFR es discordante con la información obtenida en la TC en la mitad de los enfermos. Por lo tanto, ambos métodos son indispensables para valorar de forma adecuada la condición pulmonar del enfermo y ajustar las estrategias de tratamiento a las necesidades del mismo.

## INTRODUCCIÓN

Cuando un niño con FQ nace, sus pulmones muestran una estructura normal. Desafortunadamente, de manera precoz durante la vida, los pulmones se infectan de forma crónica con microorganismos como *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* y *Pseudomonas aeruginosa* (1-3). Además, la mayoría de lactantes diagnosticados mediante técnicas de cribado neonatal presentan inflamación neutrofílica, aumento de citoquinas proinflamatorias y actividad de elastasa neutrofílica libre detectable (3). Tanto los microorganismos como la respuesta inflamatoria contribuyen al daño pulmonar estructural que, tarde o temprano, conduce a la alteración de la función pulmonar. El método más sensible y preciso para evaluar las anomalías estructurales del pulmón es la tomografía computarizada (TC) de tórax (4,5).

**FIGURA 1**



Las imágenes muestran el espectro de la patología pulmonar avanzada que va desde cambios “infecciosos/inflamatorios” tales como bronquiectasias (flechas negras) a atrapamiento aéreo/hipoperfusión (flechas blancas). La imagen A muestra predominantemente bronquiectasias, la imagen B muestra una mezcla de bronquiectasias y atrapamiento aéreo/hipoperfusión, y la imagen C muestra bronquiectasias mínimas pero extenso atrapamiento aéreo e hipoperfusión (9).

Los cambios estructurales pulmonares más importantes que pueden observarse en la TC son las bronquiectasias, que consisten en un ensanchamiento irreversible de las vías aéreas. Las bronquiectasias se pueden observar en la TC de tórax de la mayoría de los niños en los primeros años de vida (6-8). Además, las bronquiectasias son un componente importante de la enfermedad pulmonar en estadio final que puede constituir hasta un 40% del volumen pulmonar total en enfermos pendientes de realizar un trasplante pulmonar (Fig. 1) (9).

El segundo cambio estructural más importante de la enfermedad pulmonar en la FQ que se puede observar en la TC de tórax es el atrapamiento aéreo que refleja enfermedad de las vías aéreas pequeñas (EVAP). El atrapamiento aéreo está presente en dos tercios de los niños en el primer año de vida y puede constituir hasta un 40% del volumen pulmonar total de los enfermos pendientes de trasplante pulmonar (9).

Claramente, desde el momento en el que se diagnostica la FQ nuestro objetivo debería ser la prevención del desarrollo de cualquier cambio estructural irreversible, como bronquiectasias y atrapamiento aéreo, y reducir la progresión de la enfermedad al mínimo. Desafortunadamente, la evolución de la afectación pulmonar en la FQ varía ampliamente entre los enfermos y no puede predecirse de una forma adecuada para un enfermo en concreto en base a su genotipo. Por lo tanto, el tratamiento se debe ajustar a las necesidades individuales de cada paciente. Además, deberá sopesarse la idoneidad de las actitudes terapéuticas frente a los aspectos negativos asociados a la terapia de la FQ, como la interferencia con la vida normal, toxicidad y costes. Para ajustar el tratamiento, el médico necesita disponer de información sensible y precisa sobre el estado de los pulmones y de la progresión de las alteraciones estructurales. Las PFR son una herramienta importante para monitorizar la afectación pulmonar en la FQ; sin embargo, son únicamente una medida indirecta de la estructura pulmonar y no son sensibles para daño localizado o precoz (10,11). Por lo tanto, muchos centros de FQ añaden la radiografía de tórax, para monitorizar

de una forma más directa la afectación de la estructura pulmonar. Por desgracia, se considera que la radiografía de tórax no es sensible para detectar la enfermedad precoz (12); además, la técnica es variable y la interpretación correcta de la naturaleza de las alteraciones estructurales es difícil. La TC de tórax emergió a principios de los años noventa para convertirse en el método de referencia para el diagnóstico de bronquiectasias (13-15) y se observó que es superior a la radiografía de tórax para monitorizar los cambios en la estructura pulmonar en los enfermos con FQ (16-20).

Claramente, además de la información estructural y funcional, para un tratamiento óptimo de la afectación pulmonar asociada a la FQ se precisan más datos. Los cultivos de esputo, por ejemplo, identificarán los microorganismos presentes en el pulmón. En esta revisión, nos centraremos en el posible papel de la TC en el seguimiento y el tratamiento de la afectación pulmonar en la FQ. Señalaremos que la información obtenida de las PFR es distinta a la obtenida con la TC y, por tanto, para evaluar de una forma adecuada la situación pulmonar del enfermo son precisas tanto las PFR como la TC.

## AFECTACIÓN PULMONAR

### INFECCIÓN E INFLAMACIÓN PRECOCES

El defecto básico en el gen que codifica la regulación de la conductancia transmembrana de la FQ (CFTR) produce como resultado secreciones anormales en el pulmón que se pueden detectar en el esputo y en el líquido del lavado broncoalveolar (BAL) (2,21). Dichas alteraciones conducen a inflamación grave y precoz relacionada con las infecciones bacterianas o víricas asociadas a la FQ (3,21). Hasta un 38% de los lactantes con nuevo diagnóstico de FQ presentan una infección del aparato respiratorio inferior a la edad de 2,6 meses; en estos lactantes se detecta además una inflamación importante. Los marcadores inflamatorios en el líquido del BAL estaban sustancialmente aumentados en los lactantes con FQ en comparación con los controles. Al erradicar la infección, se reducían los niveles de marcadores inflamatorios. La proporción de lactantes con FQ que presentan infecciones bacterianas crónicas del aparato respiratorio inferior aumenta rápidamente con la edad. Si la infección persiste, la inflamación se hace cada vez más grave. Se encontró también que la colonización por *Pseudomonas* se producía de forma precoz durante la evolución de la FQ (22). La infección crónica por *Pseudomonas* se asocia a un deterioro más rápido de la función pulmonar (23). Actualmente es bien conocido que durante la evolución de la enfermedad, la afectación de las vías aéreas pequeñas se produce de forma precoz, lo que está relacionado con la alteración de la función de CFTR y de la composición anormal de la capa periciliar (24). Puesto que la infección y la inflamación comienzan normalmente en la infancia, la estrecha monitorización de la patología pulmonar debería comenzar también de forma temprana en la vida del enfermo.

### DAÑO ESTRUCTURAL Y FUNCIONAL

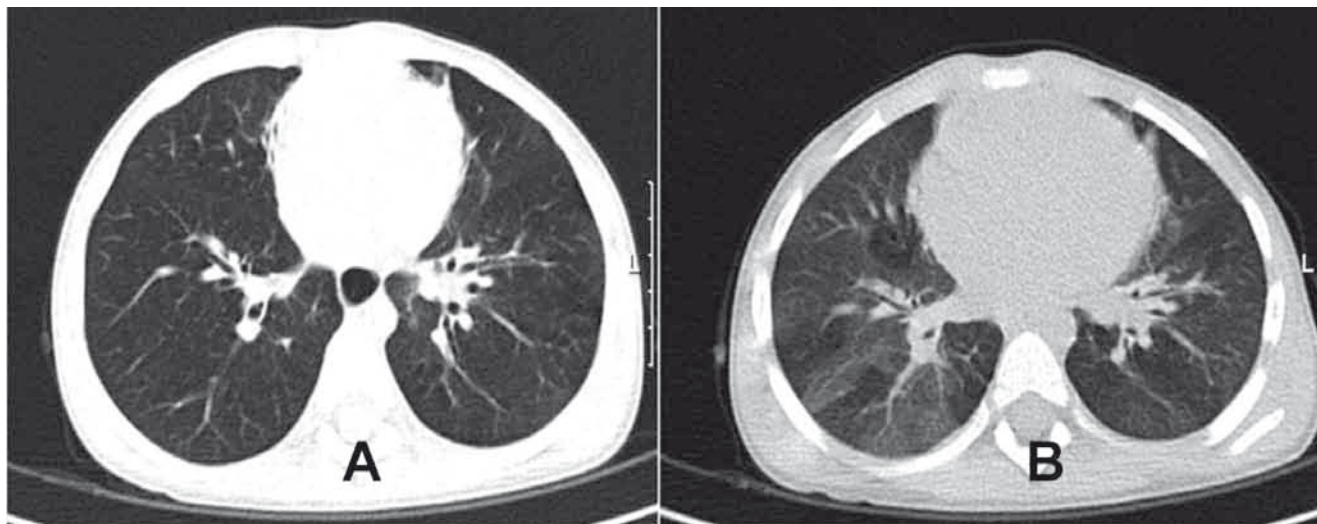
Tanto la infección bacteriana crónica como la respuesta inmunitaria exagerada que se observan en la FQ son las responsables del daño estructural de las vías aéreas y del parénquima pulmonar. Como resultado de la inflamación crónica, el esputo de los enfermos con FQ contiene grandes cantidades de enzimas agresivas, como la elastasa neutrofílica libre (25). Esta inflamación crónica de las vías aéreas conduce a cambios en la arquitectura pulmonar. Cabe destacar que los pulmones de los enfermos con FQ muestran una exagerada falta de homogeneidad en sus cambios patológicos (26).

El engrosamiento de la pared de las vías aéreas pequeñas y grandes es una característica importante de la afectación pulmonar en la FQ, con una prevalencia del 85% (24,27-30). Esto ocurre también en otras enfermedades caracterizadas por inflamación crónica de las vías aéreas, como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (31). El engrosamiento es más pronunciado en las vías aéreas pequeñas en relación con las vías aéreas centrales. En el tejido

pulmonar de enfermos con FQ obtenido tras neumonectomía por trasplante pulmonar, las vías aéreas pequeñas eran casi tres veces más gruesas que las de los pacientes fumadores a los que se les realizó lobectomía por neoplasia pulmonar (29). En gran medida, en ambos grupos de enfermos, pero particularmente en la FQ, el proceso inflamatorio y los cambios geométricos eran más graves en las vías aéreas pequeñas que en las centrales. En realidad, el engrosamiento de la pared de las vías aéreas en los enfermos con FQ con enfermedad pulmonar en estadio final es tan grave como en los enfermos con asma que fallecen de una crisis (31).

Utilizando PFR de rutina es difícil detectar cambios estructurales de las vías aéreas pequeñas. Así, se ha descrito este compartimento pulmonar como la zona silente (32,33). En las imágenes de TC no se pueden observar directamente las vías aéreas pequeñas puesto que son demasiado pequeñas para la resolución de la TC. Sin embargo, en la TC de tórax se puede identificar de forma indirecta la EVAP como áreas hipodensas (34) (Fig. 2). En las imágenes en inspiración, se cree que las áreas hipodensas son el resultado de hipoperfusión. Perfusión en mosaico es la terminología utilizada cuando se ven áreas de densidad normal en combinación con áreas hipodensas. En las imágenes en espiración se ven mejor las áreas hipodensas debido a la combinación de hipoperfusión y atrapamiento aéreo. Tales áreas están claramente en contraste con el denso parénquima adyacente sano y bien perfundido en espiración (34,35). El contraste entre las áreas hipoperfundidas que contienen atrapamiento de aire y el tejido pulmonar normal puede maximizarse con el uso de un protocolo de TC de tórax controlado mediante espirometría (36). Las áreas hipodensas que reflejan EVAP se pueden observar de forma muy precoz durante la evolución de la enfermedad en concordancia con la idea de que la vía aérea pequeña se encuentra involucrada precozmente en el proceso de la enfermedad (6,24). En niños pequeños con FQ se ha observado el engrosamiento de la pared de las vías aéreas más centrales (27,37).

**FIGURA 2**



**TC de tórax de una niña de dos años y medio bajo anestesia general.** La imagen A muestra la TC en inspiración realizada a una presión de insuflación de 25 cmH<sub>2</sub>O. La mayoría del tejido pulmonar parece estar normal. Hay una pequeña área paracardiaca en el pulmón derecho con cambios por bronquiectasias. La imagen B muestra la TC en espiración a una presión transpulmonar de 0 cmH<sub>2</sub>O. Se pueden observar amplias áreas hipodensas con atrapamiento aéreo que reflejan EPVA.

El segundo cambio más importante en la arquitectura pulmonar es el desarrollo de bronquiectasias. Las vías aéreas con bronquiectasias son vías aéreas que se han ensanchado casi siempre como resultado de inflamación e infección crónicas. En el primer año de vida se puede observar en una quinta parte de los enfermos. En los primeros años de escolarización presenta una prevalencia de hasta el 76% de los enfermos con FQ (6,8,27,30). Las vías aéreas con bronquiectasias son reservorios de grandes cantidades de bacterias, mediadores inflamatorios y ADN liberado de los núcleos de los neutrófilos en descomposición. Es probable que la presencia de bronquiectasias produzca daño a las zonas sanas adyacentes del pulmón, constituyendo un hallazgo de gran relevancia clínica. En primer lugar, representa un cambio irreversible de la arquitectura pulmonar que es progresivo, como se ha demostrado en un estudio de cohortes

longitudinal (11). En segundo lugar, es un sólido factor pronóstico de exacerbaciones respiratorias independiente de las medidas de la espirometría (38). En tercer lugar, reduce la calidad de vida (39). En cuarto lugar, es un componente importante de la enfermedad pulmonar en estadio final, que se caracteriza por bronquiectasias masivas que pueden constituir hasta el 40% del total del volumen pulmonar (9,40). Por último, su gravedad en la enfermedad pulmonar en estadio final es un predictor independiente de mortalidad en la lista de espera para trasplante pulmonar (41).

La tercera alteración estructural que se puede observar en la TC de tórax, con una prevalencia de hasta el 79% de los enfermos con FQ, son los tapones de moco (30). Son el resultado de un aclaramiento mucociliar anormal producido por una composición anómala de la capa de líquido de recubrimiento epitelial, un contenido alto de ADN del moco, e interrupciones del aclaramiento mucociliar por las bronquiectasias y el daño epitelial (24,42,43). Otras alteraciones estructurales que se pueden observar en las imágenes de TC son atelectasia/consolidación (51%), consolidación alveolar (42%), saculaciones/abscesos (11%), bullas (8%), engrosamiento de los tabiques (4%) (30). En resumen, los cambios estructurales más relevantes que se producen en los pulmones de los enfermos con FQ, tales como bronquiectasias, engrosamiento de la pared de las vías aéreas, atrapamiento aéreo y tapones mucosos, se pueden monitorizar con la ayuda de la TC.

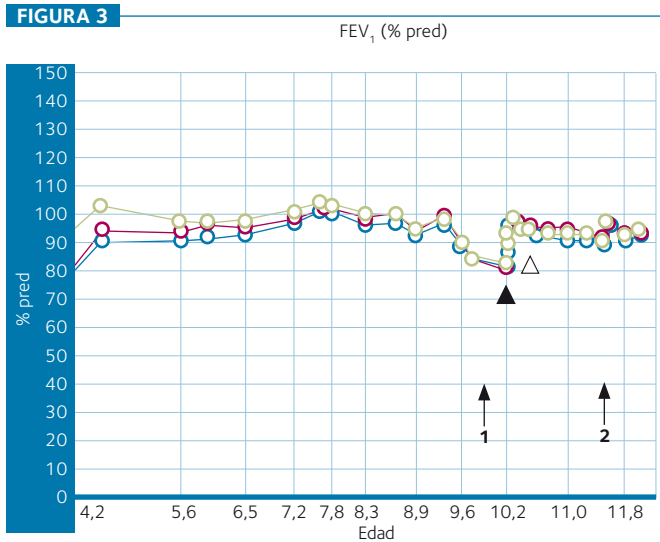
## PRUEBAS DE FUNCIÓN RESPIRATORIA PARA DETECTAR CAMBIOS ESTRUCTURALES DEL PULMÓN

Tradicionalmente, se han considerado las pruebas de función pulmonar como las pruebas de referencia para monitorizar la progresión de la enfermedad en la FQ. Puesto que la afectación pulmonar en la FQ comienza de forma temprana en los primeros años de vida, se ha realizado un gran esfuerzo para desarrollar PFR que puedan utilizarse de forma rutinaria en la infancia. Desafortunadamente, realizar las pruebas de función respiratoria en la infancia (PFRi) en niños de entre 1 y 5 años de edad es difícil técnicamente y su realización conlleva mucho tiempo (44). Las PFR en lactantes con FQ muestran disminución de los flujos (45,46) que parecen persistir (47). Otro enfoque para detectar cambios precoces es el uso de técnicas de aclaramiento de respiración múltiple (48,49). En un estudio transversal se encontró una correlación entre los resultados de las PFRi en lactantes de 8 a 33 meses con las dimensiones de las vías aéreas en la TC. Se observó una relación inversa entre el espesor relativo de las vías aéreas y el volumen espiratorio a los 0,5 segundos (37).

A partir de los 6 años de vida, muchos niños son capaces de realizar pruebas de flujo/volumen de forma reproducible. A esa edad, los parámetros de flujo dinámico como capacidad vital forzada (CVF) y volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) se encuentran generalmente en el intervalo normal. Los parámetros relacionados con la condición de las vías aéreas más pequeñas (flujo espiratorio máximo al 75% de la capacidad vital (FEF<sub>75</sub>) y flujo espiratorio forzado entre el 25% y el 75% de la capacidad vital (FEF<sub>25-75</sub>)) están generalmente en el intervalo normal inferior (10,50). Se cree que esta reducción relativa de los "flujos de las vías aéreas pequeñas" refleja cambios estructurales sustanciales en las mismas (32). La hipótesis resultante es que las anomalías en el FEF<sub>75</sub> y FEF<sub>25-75</sub> preceden a los cambios en el FEV<sub>1</sub> y la CVF, y que la sensibilidad de estos parámetros a las intervenciones varía según la gravedad de la enfermedad pulmonar (24). Claramente, en niños cooperadores, los parámetros de función pulmonar son útiles para el manejo a corto plazo. Son no invasivos, relativamente baratos y se pueden repetir sin limitaciones. Sin embargo, para el manejo a largo plazo el valor de los parámetros de función respiratoria como estimación de la gravedad de la enfermedad pulmonar es limitado.

En los enfermos nacidos en los años setenta, la pérdida de función pulmonar anual de los parámetros de función respiratoria era de aproximadamente el 3,14% (51). Por lo tanto, era relativamente fácil detectar un cambio en la función pulmonar incluso para un individuo. Con los tratamientos modernos que utilizan rhDNasa, TOBI®, erradicación de *Pseudomonas*, hiperalimentación, etc., la disminución de la función pulmonar se ha reducido de forma sustancial (52). La disminución anual global del FEV<sub>1</sub> de todos nuestros enfermos es de aproximadamente 1,3%. Sin embargo, las curvas individuales muestran una gran variabilidad relacionada con factores como la técnica, crecimiento puberal e infecciones (víricas).

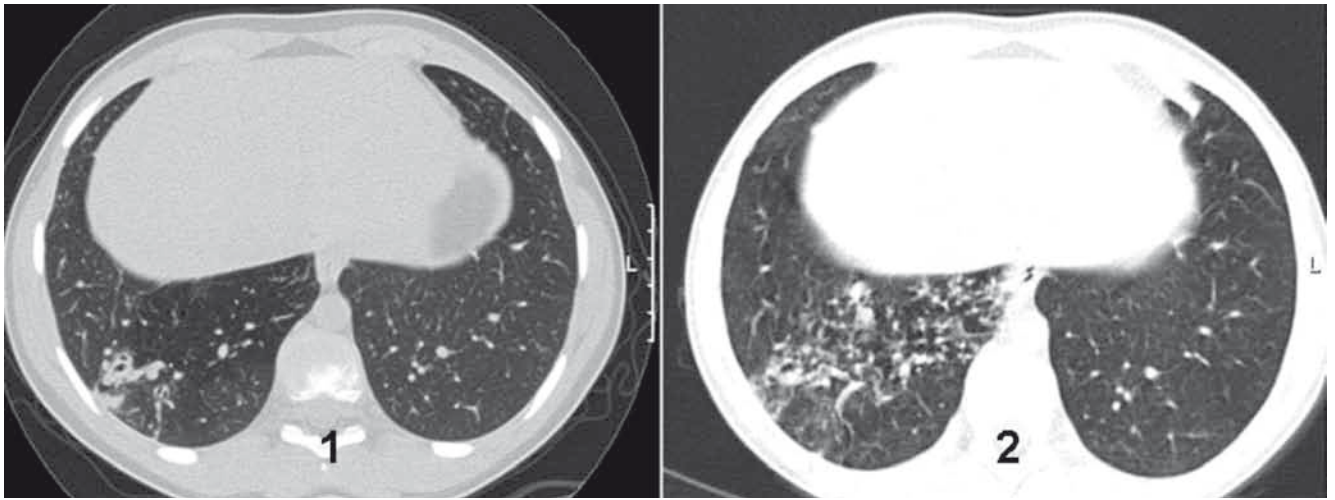




**Volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV<sub>1</sub>) durante un período de observación de 9 años de tres diferentes conjuntos de valores de referencia.** La variabilidad de medida a medida es sustancial. El triángulo sólido indica tratamiento de erradicación de *Pseudomonas*. El triángulo abierto indica el inicio del tratamiento de mantenimiento con tobramicina inhalada, tras el cual el FEV<sub>1</sub> se mantiene en el intervalo normal. A partir de entonces, no se obtuvieron cultivos positivos para *Pseudomonas*. Durante los dos últimos años no se pudo definir una tendencia clara de la curva del FEV<sub>1</sub>.

Esto hace difícil la detección de una tendencia clara para un enfermo en concreto con el paso del tiempo (Fig. 3). De aquí que sea casi imposible trazar una línea de regresión fiable de los parámetros de flujo/volumen frente a tiempo. La misma observación se realizó en estudios clínicos amplios en los que no fue factible realizar análisis de pendiente de los parámetros de función pulmonar (50). Así, los parámetros de función pulmonar pueden sugerir erróneamente que hemos sido capaces de detener la progresión de la afectación pulmonar en la FQ. Desafortunadamente, como se muestra en las TC del enfermo de las Figuras 3 y 4 se puede observar la progresión grave de las alteraciones estructurales del lóbulo inferior derecho mientras que la función pulmonar permanece relativamente estable. De forma similar, en una cohorte de 48 enfermos hemos demostrado que las alteraciones estructurales eran progresivas incluso cuando los parámetros de función pulmonar no mostraban cambios significativos durante un intervalo de tiempo de dos años (11). En nuestro actual nivel de tratamiento, los parámetros de las PFR se han convertido en herramientas poco sensibles para detectar la progresión del daño pulmonar estructural.

**FIGURA 4**



Se presentan las TC del paciente de la figura 3. A pesar de las pruebas de función pulmonar normales la TC 2 (flecha 2) mostraba una progresión clara de los tapones de moco y bronquiectasias del lóbulo inferior derecho en relación a la TC 1 (flecha 1). Se inició tratamiento antibiótico para *Staphylococcus aureus* incluso aunque las PFR se encontraban dentro de límites normales y el paciente se encontraba asintomático y se sentía en buena forma.

## TÉCNICAS DE IMAGEN TORÁCICAS PARA MONITORIZAR LA AFECTACIÓN PULMONAR

### PROTOCOLO DE TC DE TÓRAX

Generalmente, el protocolo de TC para la FQ incluye una exploración de TC en inspiración para evaluar especialmente bronquiectasias, e imágenes de TC en espiración para evaluar el atrapamiento de aire. A finales de los años noventa se

utilizaron protocolos de TC de alta resolución (TCAR), es decir, cortes añadidos de 1 mm cada 10–20 mm. Una desventaja de la TCAR con cortes limitados es que subestima la gravedad de las alteraciones estructurales y que es difícil la diferenciación entre los vasos sanguíneos y las vías aéreas ocluidas (53). Por tanto, en años más recientes, con el uso de modernos y rápidos tomógrafos multicorte se pueden obtener conjuntos de datos volumétricos inspiratorios con bajas dosis. A partir de esos conjuntos de datos se pueden reconstruir cortes continuos de diferentes espesores en diferentes planos. Las estructuras anatómicas de los pulmones, y estructuras anormales como las bronquiectasias, pueden reconocerse con facilidad. Esto facilita en gran medida el seguimiento longitudinal de los cambios estructurales puesto que se puede conseguir un emparejamiento perfecto corte a corte en posiciones anatómicas idénticas. Para diagnosticar y monitorizar la EVAP, que se refleja en la TC de tórax como áreas de atrapamiento aéreo, se precisa una exploración en espiración. Probablemente, es suficiente un corte cada 30 mm para establecer la gravedad del atrapamiento de aire. Es preferible una TC volumétrica de ultra baja dosis en espiración para establecer tanto la gravedad como la distribución del atrapamiento aéreo. Este protocolo añade poca radiación a la exploración con TC, que es del orden de una décima parte de la radiación anual de fondo. En general, para la TC rutinaria en la FQ no se precisa el uso de medios de contraste.

## RADIACIÓN

El desafío en la monitorización de la afectación estructural pulmonar con TC de tórax bianual es seleccionar un protocolo que permita obtener imágenes de una calidad suficiente con la menor dosis de radiación aceptable (principio ALARA). El uso de la TC para el seguimiento de la afectación pulmonar en la FQ expone a los enfermos a más radiación en comparación con nuestro protocolo previo que incluía únicamente radiografías de tórax. Este problema no debería subestimarse ni sobreestimarse. Con la tecnología actual en TC, una exploración con TC del pulmón expone al enfermo a una cantidad de radiación comparable a 3 meses de radiación natural de fondo en una región de baja dosis de radiación o 5 vuelos transatlánticos. La exposición extra de radiación aumenta el riesgo natural de por vida del enfermo para desarrollar cáncer. En un modelo computacional hemos mostrado que las exploraciones de rutina con TC de tórax bianuales conllevan un bajo riesgo de mortalidad inducida por la radiación en la FQ (54,55). Sin embargo, con el aumento global de la supervivencia de los enfermos con FQ también aumenta la exposición a la radiación durante su vida, y por lo tanto, el riesgo de mortalidad inducida por la radiación podría ser más significativo. Nuestros datos sugieren que las estrategias de técnicas de imagen seriadas de por vida se pueden utilizar siempre que la exposición conjunta durante toda la vida permanezca por debajo de niveles de riesgo aceptables. Por lo tanto, el protocolo de TC en la FQ debería tener como objetivo limitar la radiación al mínimo absoluto necesario para adquirir imágenes de calidad suficiente. Las mejoras técnicas de nuestro escáner y del software nos han permitido reducir diez veces la dosis de una TC de tórax en los últimos 10 años. Además, hemos limitado el uso de las radiografías de tórax de rutina a unas pocas indicaciones, como la sospecha de atelectasia o neumotórax. Es muy probable que en un futuro próximo aún se pueda reducir más la dosis de radiación debido a mejoras tecnológicas en hardware y software. Además, en algún momento la resonancia magnética podría tener la suficiente sensibilidad para sustituir a la TC y de este modo eliminar totalmente el riesgo de radiación. Por lo tanto, es probable que nuestro modelo computacional sobreestime incluso el riesgo relacionado con nuestra estrategia actual.

## CONTROL DE VOLUMEN PULMONAR

Para una calidad y estandarización óptimas es importante el control del volumen pulmonar durante la exploración con TC. En niños menores de 4 años, en general esto se realiza bajo sedación o anestesia general con ventilación controlada por presión (56–59). Se realiza una exploración de TC en inspiración a un nivel de presión transpulmonar de 25 cmH<sub>2</sub>O dentro de un nivel de volumen próximo a la capacidad pulmonar total. Se lleva a cabo una exploración en espiración a un nivel de presión transpulmonar de 0 cmH<sub>2</sub>O, por lo tanto próximo a la capacidad residual funcional. Una condición importante para este protocolo es que la haga un equipo capacitado, puesto que se pueden desarrollar atelectasias en unos pocos minutos si no se realiza un adecuado reclutamiento pulmonar antes de la exploración. Con el uso de los escáneres ultrarrápidos (*dual-source*) de última generación ha sido posible adquirir todas las imágenes mientras el niño respira espontáneamente, evitando de este modo la sedación o la anestesia con sus riesgos asociados. El nivel de volumen de tal exploración se adquiere normalmente cerca de la capacidad residual funcional. En niños de 4 años o más se puede realizar

la adquisición de imágenes sin sedación ni anestesia. De forma rutinaria, las instrucciones de respiración durante la exploración con TC en inspiración y espiración las da un técnico radiólogo, pero esto produce con frecuencia niveles de volumen subóptimos. En promedio, el nivel de volumen de estas exploraciones produce un volumen inspiratorio en el rango del 80% de la capacidad pulmonar total (60) y un nivel de volumen espiratorio próximo a la capacidad residual funcional que se encuentra bastante por encima del volumen residual. Las maniobras de respiración controlada por espirometría durante la exploración con TC producen una mejor estandarización de los niveles de volúmenes inspiratorio y espiratorio y menos artefactos de movimiento y así mejoran de forma sustancial el resultado de las exploraciones. Para hacer esto, lo mejor es que el enfermo sea entrenado por un especialista en rehabilitación respiratoria 30-60 minutos antes de la exploración con TC (61). El paciente ejercita las maniobras espiratorias precisas en la posición de decúbito supino utilizando un espirómetro. A continuación, el mismo técnico instruye al enfermo durante la exploración con TC. Para realizar esto, se puede conectar el espirómetro que utiliza el paciente con un cable de extensión a un monitor colocado frente a la ventana de la sala de control del escáner (61). El técnico de rehabilitación pulmonar se centra en el enfermo durante la exploración con TC, con lo que el técnico radiólogo se puede centrar en la exploración con TC. El técnico de rehabilitación indica cuándo puede comenzar la adquisición de imágenes de TC teniendo en cuenta el retraso (1-3 segundos) entre la pulsación del botón de inicio del escáner de TC y el inicio real de la adquisición.

## RESONANCIA MAGNÉTICA DEL TÓRAX

Se han desarrollado secuencias de resonancia magnética (RM) de tórax como alternativa libre de radiación para visualizar bronquiectasias, tapones de moco, niveles hidroaéreos, consolidación y destrucción segmentaria/lobar (62). Se ha demostrado que los bronquios centrales y las bronquiectasias centrales se visualizan bien en la RM. Sin embargo, los bronquios a partir de la 3ª a 4ª generación se visualizan mal (63). La sensibilidad para detectar EVAP mediante atrapamiento aéreo se considera mala. Además, se ha demostrado que la RM subestima la gravedad de las bronquiectasias en las vías aéreas más pequeñas (64). Los tapones de moco se visualizan bien en la RM, incluso hasta las vías aéreas pequeñas, debido a la alta señal T2 que produce su contenido líquido. Además, se pueden detectar con facilidad las consolidaciones pulmonares producidas por relleno alveolar con material inflamatorio que produce una señal alta en las imágenes ponderadas en T2. Con la progresión de la enfermedad, se puede detectar la destrucción completa de segmentos o lóbulos pulmonares con un aspecto similar en la RM y en la TC. Sin embargo, en general, la capacidad de evaluar la arquitectura pulmonar se considera que es inferior a la de la TC (62,64). La fortaleza de la RM estriba en la evaluación adicional de aspectos funcionales de los pulmones tales como la perfusión, hemodinámica pulmonar y ventilación. No obstante, la importancia clínica de estos hallazgos tiene que ser aún validada antes de que se puedan utilizar en el manejo rutinario clínico de los enfermos con FQ. Se puede valorar la perfusión pulmonar mediante técnicas con o sin uso de contraste intravenoso. El control del volumen durante la adquisición de las imágenes de RM es incluso más importante que con la TC. Los tiempos durante los que se mantiene la respiración son sustancialmente más largos que con la TC (hasta 15 segundos) y el impacto de los artefactos durante la adquisición de imágenes es crítico. Las imágenes en espiración son generalmente más informativas que las inspiratorias, puesto que la señal del tejido pulmonar más denso es mayor. Los escáneres de RM son un ambiente hostil para un niño. No obstante, la mayoría de los niños de 8 años o más pueden realizar una RM controlada mediante espirometría después de un adecuado entrenamiento y preparación. Se dispone de un protocolo estándar para un estudio combinado de la estructura y función pulmonar que es fácil de poner en práctica en la mayoría de los escáneres de RM de uso actual. El tiempo medio de exploración incluyendo la colocación del enfermo y la aplicación de medio de contraste es inferior a 20 minutos. Se precisa una validación adicional de la RM de tórax para establecer su papel rutinario en la monitorización de la afectación pulmonar en la FQ. Desafortunadamente, en la mayoría de los hospitales existe una gran competencia por el tiempo de RM, y los costes son sustancialmente más altos que los de la TC del tórax.

## RADIOGRAFÍA DE TÓRAX

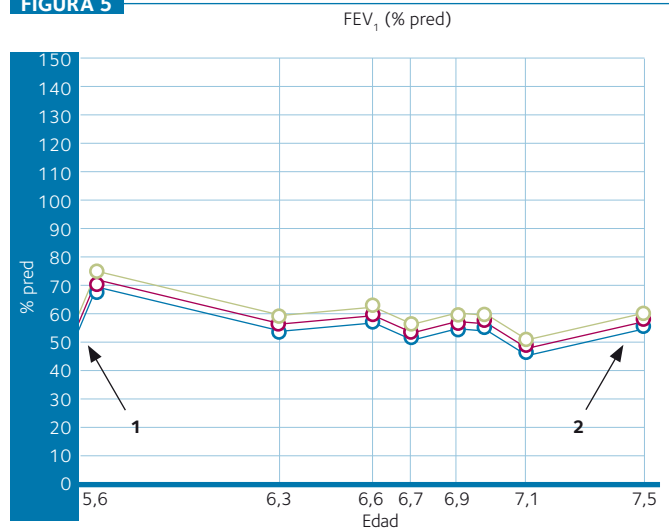
El papel de la radiografía de tórax en la monitorización de la afectación pulmonar en la FQ es limitado. Casi un tercio del pulmón no se puede evaluar debido a que este tejido está escondido detrás del diafragma o del mediastino (12).

Además, cuando se observan alteraciones, es difícil establecer su naturaleza con certeza. Por lo tanto, en centros que utilizan de forma rutinaria la TC de tórax, el papel de la radiografía de tórax está restringido al diagnóstico y monitorización de neumotórax o atelectasias. Existen centros que realizan una radiografía de tórax en cada exacerbación. No se ha estudiado de forma sistemática la lógica de esta estrategia.

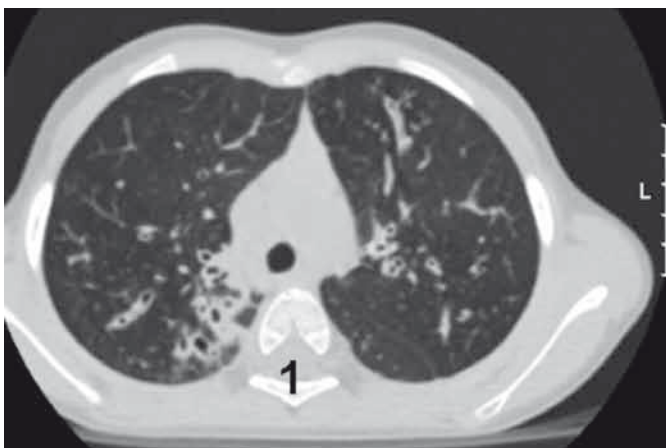
### TC, RM Y RADIOGRAFÍA DE TÓRAX. MANEJO CLÍNICO

La mayoría de los centros que utilizan la TC de tórax para monitorizar la alteración pulmonar de la FQ realizan una TC de alta resolución cada dos años en el momento del control anual en combinación con PFR (11). Algunos pocos centros realizan una exploración con TC cada 3 años (65). Esta estrategia se considera útil para determinar la eficacia a largo plazo del tratamiento y monitorización. Las imágenes de TC ofrecen una estimación más sensible y precisa de la gravedad y la progresión de la afectación pulmonar en la FQ en comparación con las PFR. Una pregunta que con frecuencia aparece es en qué medida afecta la TC el manejo clínico. Evidentemente, se utilizan una multitud de modalidades incluyendo las PFR para monitorizar la afectación pulmonar en la FQ y cada una de esas modalidades contribuye a la toma de decisiones clínicas. Generalmente se acepta que las PFR no son suficientes para monitorizar la afectación pulmonar en la FQ, teniendo en cuenta que en un 50% de los enfermos se observa falta de concordancia entre los datos de las PFR y los de la TC (11,65). En la Figura 5 se presenta un ejemplo de ese tipo de enfermos. Además se ha demostrado en multitud de estudios que la gravedad de las bronquiectasias es un factor de riesgo independiente de las PFR para las exacerbaciones del aparato respiratorio y de la mortalidad. El hecho de si se observa o no la progresión de las bronquiectasias en la TC debería tener un impacto importante para determinar la estrategia de tratamiento para los dos años posteriores al estudio con TC. Es bien sabido que debería prevenirse la progresión de la enfermedad, pero que las cargas que produce el tratamiento

FIGURA 5



**Volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV1) y TC de tórax durante un período de observación de 2 años.** El paciente era un inmigrante al que vimos por primera vez a la edad de 5 años. Las pruebas de función respiratoria no eran óptimas. En la TC 1 se observan bronquiectasias graves a múltiples niveles. Se inició el tratamiento de la FQ. Las pruebas de función respiratoria permanecían variables. En la TC 2 se observa persistencia del patrón de perfusión en mosaico pero una reducción de la impactación de moco y sin progresión de bronquiectasias.



para conseguirlo han llegado a un nivel casi inaceptable. Por lo tanto, para progresar en la intensidad del tratamiento son precisos datos robustos, así como para mantener la terapia sin cambios, o incluso disminuir la intensidad del tratamiento. Para el manejo clínico, se considera que el intervalo de TC de 2 años es demasiado prolongado. Cuando se precisa un protocolo más intensivo de monitorización de la estructura pulmonar para un enfermo de alto riesgo, podemos considerar alternar una TC de tórax bianual rutinaria con una RM de tórax bianual o con una exploración de TC espiratoria de dosis ultrabaja (66). En un futuro próximo, una reducción adicional de la dosis de radiación aumentará nuestras opciones.

## MONITORIZACIÓN Y CUANTIFICACIÓN DE LAS IMÁGENES

### EVALUACIÓN CLÍNICA

Para el uso clínico rutinario, la posible progresión de los cambios estructurales del pulmón en las TC de tórax de un enfermo con FQ se pueden evaluar comparando corte a corte las exploraciones más recientes con las exploraciones previas. La mayoría de los programas de análisis de imágenes radiológicas permiten acoplar 2 exploraciones en una ventana y desplazarse a través del pulmón desde el vértice hasta la base pulmonar. Esto debería realizarse tanto con las imágenes inspiratorias como con las espiratorias. Dichas comparaciones permiten concluir si los cambios estructurales que se pueden producir en la FQ están presentes y si han progresado, se han estabilizado o han mejorado.

### PUNTUACIÓN

Idealmente, para el diagnóstico y monitorización de los cambios estructurales en la TC de tórax se deberían cuantificar los cambios estructurales más importantes, bronquiectasias y atrapamiento aéreo. Para la TC de tórax en la FQ el método de elección hasta la fecha ha sido asignar una puntuación. Un sistema de puntuación de TC de tórax es una herramienta que permite describir las alteraciones que se pueden observar en los cortes obtenidos en una única exploración de forma semicuantitativa. *Bhalla et al.* publicaron en 1991 el primer sistema de puntuación para TC de alta resolución en la FQ (16). Después, se publicaron otros sistemas, principalmente sistemas de puntuación modificados (30). En todos ellos, la persona que interpreta identifica diversas alteraciones en las imágenes de TC y valora su gravedad. Las alteraciones importantes que se incluyen en la mayoría de los sistemas de puntuación son: bronquiectasias, tapones de moco, engrosamiento de la pared de las vías aéreas y opacidades parenquimatosas. Otras alteraciones tales como nódulos pequeños, atenuación en mosaico, saculaciones y atrapamiento aéreo en imágenes en espiración se incluyen solo en algunos sistemas. El atrapamiento aéreo es una característica morfológica importante que se debe monitorizar, puesto que se cree que refleja la enfermedad de vías aéreas pequeñas que se produce de forma precoz durante la evolución de la afectación pulmonar en la FQ (6,37). Una ventaja de los sistemas de puntuación es que son relativamente no sensibles a la técnica y protocolo de TC empleados. El sistema de puntuación utilizado con más frecuencia es el sistema Brody-II. Recientemente se ha mejorado este sistema utilizando definiciones claras de las alteraciones morfológicas y con el uso de imágenes de referencia. Este denominado sistema de puntuación CF-TC se ha utilizado con éxito actualmente en un buen número de estudios (8,9). Para la RM de tórax se han descrito también sistemas de puntuación, pero aún se encuentran en una fase precoz de validación (67). Además, se ha demostrado que la sensibilidad de estos sistemas es inferior a la de los sistemas utilizados para la TC de tórax (64).

### ANÁLISIS AUTOMÁTICO DE IMÁGENES

Hasta la fecha, no existen sistemas de análisis de imágenes automáticos validados disponibles para TC de tórax. Con suerte, en un futuro próximo se dispondrá en el mercado de sistemas (semi-) automáticos que sustituirán a la puntuación visual. El uso de tales sistemas precisará un alto nivel de estandarización del volumen del protocolo de TC de tórax. En estudios de FQ se han utilizado sistemas semiautomáticos para comparar la proporción vía aérea-vasos (60). Además, se han desarrollado programas para segmentar el árbol bronquial. Estos sistemas podrán utilizarse en un futuro próximo para detectar bronquiectasias incluso en FQ con enfermedad más avanzada.

Idealmente, tal sistema debería ser capaz de poder cuantificar el porcentaje de vías aéreas anormales en el pulmón. Además, se han desarrollado sistemas para visualizar y cuantificar el atrapamiento aéreo (34,68). Idealmente, el porcentaje de volumen pulmonar con aire atrapado debería generarse por estos programas.

## TERAPIA Y TÉCNICAS DE IMAGEN

Diversos estudios terapéuticos utilizan parámetros obtenidos de la TC como criterios de valoración. La mayoría de los datos disponibles son acerca del efecto de la rhDNasa, que tiene un papel importante en el tratamiento de la afectación pulmonar en la FQ. La rhDNasa reduce la viscosidad del esputo en la FQ y, de este modo, se cree que mejora el aclaramiento mucociliar (29,42). Se ha demostrado que la rhDNasa mejora el aclaramiento mucociliar y la calidad de vida y reduce la pérdida de función pulmonar, inflamación y tasa de exacerbaciones (42,50,69). El efecto de la rhDNasa se produce en semanas. En la TC se puede observar el moco como engrosamiento de las paredes de las vías aéreas, y como moco llenando las vías aéreas centrales o periféricas. Diversos estudios han investigado los cambios en la TC en relación con el tratamiento con rhDNasa. En un pequeño estudio controlado con placebo de 100 días de duración, la rhDNasa tuvo un efecto positivo en la puntuación TC (70). En otro pequeño estudio controlado con placebo de doce meses de duración, se observó que la rhDNasa tenía un efecto positivo en la impactación de moco, especialmente en las vías aéreas pequeñas (71). Sin embargo, este efecto solo era significativo cuando se combinaban las determinaciones de atrapamiento aéreo con los parámetros de PFR relacionados con la EVAP. En un subestudio del ensayo clínico *Pulmozyme Early Intervention* no se pudo detectar efecto de la rhDNasa sobre la puntuación TC (50,72). Este estudio no tenía la suficiente potencia para detectar cambios en la puntuación de la TC. Sin embargo, en un análisis conjunto de datos el número de exacerbaciones presentaba correlación con la gravedad de las alteraciones en la TC. También se utilizó la TC para evaluar el efecto del tratamiento de las exacerbaciones con antibióticos y fisioterapia. Teóricamente, el uso de antibióticos y fisioterapia reduciría las infecciones y, por lo tanto, la inflamación y la cantidad de ADN libre. En un estudio pequeño se mostró que la formación de tapones de moco era menos importante después de tratar las exacerbaciones de los enfermos con FQ (35). En otro estudio, el tratamiento de las exacerbaciones mejoró el contenido aire-líquido de las bronquiectasias, moco y engrosamiento de la pared de las vías aéreas (73,74). La TC también se ha utilizado para monitorizar los efectos adversos de la terapia génica (75). Como se ha comentado previamente, existen estudios anecdóticos que sugieren que mediante la TC se puede visualizar el efecto de la terapia.

## RELACIÓN RIESGO-BENEFICIO DE LA EXPLORACIÓN RUTINARIA CON TCAR

Entonces, ¿cuál es el beneficio de la información adicional que se puede obtener de la TC? Claramente, la afectación pulmonar en la FQ es una patología crónica de riesgo vital que precisa de una terapia que lleva mucho tiempo, es agresiva a menudo con fármacos caros, y con toxicidad potencial. Como médico, usted necesita buenos argumentos para indicar tal tratamiento. La información más relevante que se obtiene de la TC es la detección y progresión de las bronquiectasias. Esto tiene una gran relevancia, ya que las bronquiectasias son una patología debilitante e irreversible que constituye un factor de riesgo para exacerbaciones y reduce la calidad de vida (9,38,39,76). Con nuestro tratamiento actual muchos enfermos aún muestran progresión de las bronquiectasias y aún fallecen principalmente por enfermedad pulmonar en estadio final. Un objetivo fundamental del tratamiento debería ser detener esta progresión. Una adecuada detección y monitorización de la progresión de la gravedad de las bronquiectasias nos permitirá personalizar el tratamiento según la gravedad de la FQ del enfermo. La TC es el método de referencia (*gold standard*) para el diagnóstico y monitorización de las bronquiectasias y actualmente no existen alternativas validadas que puedan reemplazar a la misma. La exploración mediante TC permite el seguimiento fiable y sensible de las bronquiectasias y del atrapamiento aéreo (11,65). La exploración mediante TC nos ayuda en el manejo a largo plazo de los enfermos con FQ y en la toma de decisiones sobre si es suficiente o no un conjunto de tratamientos.

Las PFR siguen siendo una herramienta importante, especialmente para el manejo a corto plazo. El riesgo de una exploración con TC cada dos años es aceptable, siempre que se utilice la mínima dosis de radiación posible que nos ofrezca una adecuada información estructural.

## RESUMEN

La TC de tórax es el método de referencia (*gold standard*) para el diagnóstico de bronquiectasias. Las bronquiectasias en la FQ son irreversibles, y en la mayoría de los enfermos constituyen una patología progresiva. La información obtenida de las PFR presenta una disociación con la obtenida por la TC en la mitad de los enfermos. Así pues, estructura no predice función, y viceversa. La realización bianual de una TC es útil para estimar la gravedad y progresión de la afectación pulmonar en la FQ con más precisión que las PFR. Permite al equipo de FQ ajustar el tratamiento a la gravedad de la enfermedad. Con el uso de protocolos adecuados, el riesgo de radiación extra se considera que es mínimo. En un futuro próximo se esperan nuevas y mejores técnicas que permitan reducir aún más la dosis de radiación.

(Texto traducido del original)

## BIBLIOGRAFÍA

1. Armstrong DS, Grimwood K, Carlin JB, Carzino R, Gutiérrez JP, Hull J, et al. Lower airway inflammation in infants and young children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156(4 Pt 1):1197-204.
2. Nixon GM, Armstrong DS, Carzino R, Carlin JB, Olinsky A, Robertson CF, et al. Early airway infection, inflammation, and lung function in cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 2002;87(4):306-11.
3. Sly PD, Brennan S, Gangell C, de Klerk N, Murray C, Mott L, et al. Lung disease at diagnosis in infants with cystic fibrosis detected by newborn screening. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(2):146-52.
4. Tiddens HA. Chest computed tomography scans should be considered as a routine investigation in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*. 2006;7(3):202-8.
5. Tiddens HA, de Jong PA. Update on the application of chest computed tomography scanning to cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2006;12(6):433-39.
6. Stick SM, Brennan S, Murray C, Douglas T, von Ungern-Sternberg BS, Garratt LW, et al. Bronchiectasis in infants and preschool children diagnosed with cystic fibrosis after newborn screening. *J Pediatr* 2009;155(5):623-8.
7. Mott LS, Gangell CL, Murray CP, Stick SM, Sly PD. Bronchiectasis in an asymptomatic infant with cystic fibrosis diagnosed following newborn screening. *J Cyst Fibros*. 2009;8(4):285-87.
8. Wainwright CE, Vidmar S, Armstrong DS, Byrnes CA, Carlin JB, Cheney J, et al. Effect of bronchoalveolar lavage-directed therapy on *Pseudomonas aeruginosa* infection and structural lung injury in children with cystic fibrosis: a randomized trial. *JAMA*. 2011;306(2):163-71.
9. Loeve M, van Hal PT, Robinson P, de Jong PA, Lequin MH, Hop WC, et al. The spectrum of structural abnormalities on CT scans from patients with CF with severe advanced lung disease. *Thorax*. 2009;64(10):876-82.
10. Tiddens HA. Detecting early structural lung damage in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2002;34(3):228-31.
11. de Jong PA, Nakano Y, Lequin MH, Mayo JR, Woods R, Paré PD, et al. Progressive damage on high resolution computed tomography despite stable lung function in cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2004;23(1):93-7.
12. Bennett TI. Discussion on the stethoscope versus X-rays. *Proc R Soc Med*. 1945;355:7-9.
13. Young K, Aspestrand F, Kolbenstvedt A. High resolution CT and bronchography in the assessment of bronchiectasis. *Acta Radiol*. 1991;32(6):439-41.
14. Hansell DM. Bronchiectasis. *Radiol Clin North Am*. 1998;36(1):107-28.
15. Munro NC, Cooke JC, Currie DC, Strickland B, Cole PJ. Comparison of thin section computed tomography with bronchography for identifying bronchiectatic segments in patients with chronic sputum production. *Thorax*. 1990;45(2):135-9.
16. Bhalla M, Turcios N, Aponte V, Jenkins M, Leitman BS, McCauley DI, et al. Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. *Radiology*. 1991;179(3):783-8.
17. Maffessanti M, Candusso M, Brizzi F, Piovesana F. Cystic fibrosis in children: HRCT findings and distribution of disease. *J Thorac Imaging*. 1996;11(1):27-38.
18. Nathanson I, Conboy K, Murphy S, Afshani E, Kuhn JP. Ultrafast computerized tomography of the chest in cystic fibrosis: a new scoring system. *Pediatr Pulmonol*. 1991;11(1):81-6.
19. Santamaría F, Grillo G, Guidi G, Rotondo A, Raia V, de Ritis G, et al. Cystic fibrosis: when should high-resolution computed tomography of the chest be obtained? *Pediatrics*. 1998;101(5):908-13.
20. Shale DJ. Chest radiology in cystic fibrosis: is scoring useful? *Thorax*. 1994;49(9):847.
21. Armstrong D, Hook S, Carzino R, Nixon G, Grimwood K. Lower airway inflammation in cystic fibrosis infants. *Pediatr Pulmonol*. 2000;5:3.
22. Burns JL, Gibson RL, McNamara S, Yim D, Emerson J, Rosenfeld M, et al. Longitudinal assessment of *Pseudomonas aeruginosa* in young children with cystic fibrosis. *J Infect Dis* 2001;183(3):444-52.
23. Li Z, Kosorok MR, Farrell PM, Laxova A, West SE, Green CG, et al. Longitudinal development of mucoid *Pseudomonas aeruginosa* infection and lung disease progression in children with cystic fibrosis. *JAMA*. 2005;293(5):581-8.
24. Tiddens HA, Donaldson SH, Rosenfeld M, Paré PD. Cystic fibrosis lung disease starts in the small airways: can we treat it more effectively? *Pediatr Pulmonol*. 2010;45(2):107-17.
25. Meyer KC, Sharma A. Regional variability of lung inflammation in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156(5):1536-40.
26. Davis SD, Fordham LA, Brody AS, Noah TL, Retsch-Bogart GZ, Qaqish BF, et al. Computed tomography reflects lower airway inflammation and tracks changes in early cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(9):943-50.
27. Long FR, Williams RS, Castile RG. Structural airway abnormalities in infants and young children with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2004;144(2):154-61.
28. Tiddens HA, Paré PD, Hogg JC, Hop WC, Lambert R, de Jongste JC. Cartilaginous airway dimensions and airflow obstruction in human lungs. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(1):260-6.
29. Tiddens HA, Koopman LP, Lambert RK, Elliott WM, Hop WC, van der Mark TW, et al. Cartilaginous airway wall dimensions and airway resistance in cystic fibrosis lungs. *Eur Respir J*. 2000;15(4):735-42.
30. de Jong PA, Ottink MD, Robben SG, Lequin MH, Hop WC, Hendriks JJ, et al. Pulmonary disease assessment in cystic fibrosis: comparison of CT scoring systems and value of bronchial and arterial dimension measurements. *Radiology*. 2004;231(2):434-9.
31. Kuwano K, Bosken CH, Paré PD, Bai TR, Wiggs BR, Hogg JC. Small airways dimensions in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1993;148(5):1220-5.
32. Hogg JC, Macklem PT, Thurlbeck WM. Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med*. 1968;278(25):1355-60.

33. Macklem PT. The site of airways obstruction in asthma. In: de Kock MA, Lewis N, eds. *Mechanics of airways obstruction*; 1978. p. 209-20.
34. Goris ML, Zhu HJ, Blankenberg F, Chan F, Robinson TE. An automated approach to quantitative air trapping measurements in mild cystic fibrosis. *Chest*. 2003;123(5):1655-63.
35. Robinson TE, Leung AN, Northway WH, Blankenberg FG, Bloch DA, Oehlert JW, et al. Spirometer-triggered high-resolution computed tomography and pulmonary function measurements during an acute exacerbation in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2001; 138(4):553-9.
36. Robinson TE, Leung AN, Moss RB, Blankenberg FG, al-Dabbagh H, Northway WH. Standardized high-resolution CT of the lung using a spirometer-triggered electron beam CT scanner. *AJR Am J Roentgenol*. 1999;172(6):1636-8.
37. Martinez TM, Llapur CJ, Williams TH, Coates C, Gunderman R, Cohen MD, et al. High resolution computed tomography imaging of airway disease in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(9):1133-8.
38. Loeve M, Gerbrands K, Hop WC, Rosenfeld M, Hartmann IJC, Tiddens HAWM. Bronchiectasis and pulmonary exacerbations in children and young adults with cystic fibrosis. *Chest*. 2011;140(1):178-85.
39. Tepper LA, Utens EM, Quittner AL, Gonzalez-Graniell K, Duivenvoorden HJ, Tiddens HA. Impact of bronchiectasis on quality of life in cystic fibrosis lung disease. The 24th Annual North American Cystic Fibrosis Conference. Wiley-Blackwell, Baltimore Convention Center, Baltimore, Maryland, 2010.
40. Marom EM, McAdams HP, Palmer SM, Erasmus JJ, Sporn TA, Tapson VF, et al. Cystic fibrosis: usefulness of thoracic CT in the examination of patients before lung transplantation. *Radiology*. 1999;213(1):283-8.
41. Loeve M, van Hal PTW, Robinson D, Aitken ML, Dodge JA, Bruijne MD, et al. Group ObotC-CS. CT scores correlate with survival in CF patients awaiting lung transplantation. Submitted for publication 2011.
42. Paul K, Rietschel E, Ballmann M, Griese M, Worlitzsch D, Shute J, et al. Effect of treatment with dornase alpha on airway inflammation in patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(6):719-25.
43. Ratjen F. Restoring airway surface liquid in cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 2006;354(3):291-3.
44. Gappa M, Ranganathan SC, Stocks J. Lung function testing in infants with cystic fibrosis: lessons from the past and future directions. *Pediatr Pulmonol*. 2001;32(3):228-45.
45. Tepper RS. Assessment of the respiratory status of infants and toddlers with cystic fibrosis [editorial; comment]. *J Pediatr*. 1998;132(3 Pt 1):380-1.
46. Pillarsetti N, Williamson E, Linnane B, Skorib B, Robertson CF, Robinson P, et al. Infection, inflammation, and lung function decline in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(1):75-81.
47. Ranganathan SC, Stocks J, Dezateux C, Bush A, Wade A, Carr S, et al. The evolution of airway function in early childhood following clinical diagnosis of cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(8):928-33.
48. Aurora P, Bush A, Gustafsson P, Oliver C, Wallis C, Price J, et al. Multiple-breath washout as a marker of lung disease in preschool children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(3):249-56.
49. Gustafsson PM, Aurora P, Lindblad A. Evaluation of ventilation maldistribution as an early indicator of lung disease in children with cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2003;22(6):972-9.
50. Quan JM, Tiddens HA, Sy JP, McKenzie SG, Montgomery MD, Robinson PJ, et al. A two-year randomized, placebo-controlled trial of dornase alfa in young patients with cystic fibrosis with mild lung function abnormalities. *J Pediatr*. 2001;139(6):813-20.
51. Corey M, Edwards L, Levison H, Knowles M. Longitudinal analysis of pulmonary function decline in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 1997;131(6):809-14.
52. Que C, Cullinan P, Geddes D. Improving rate of decline of FEV1 in young adults with cystic fibrosis. *Thorax*. 2006;61(2):155-7.
53. de Jong PA, Nakano Y, Lequin MH, Tiddens HA. Dose reduction for CT in children with cystic fibrosis: is it feasible to reduce the number of images per scan? *Pediatr Radiol*. 2006;36(1):50-3.
54. de Jong PA, Tiddens HA, Lequin MH, Robinson TE, Brody AS. Estimation of the radiation dose from CT in cystic fibrosis. *Chest*. 2008;133(5):1289-91.
55. Huda W. Radiation doses and risks in chest computed tomography examinations. *Proc Am Thorac Soc*. 2007;4(4):316-20.
56. Long FR, Castile RG. Technique and clinical applications of full-inflation and end-exhalation controlled-ventilation chest CT in infants and young children. *Pediatr Radiol*. 2001;31(6):413-22.
57. Long FR, Castile RG, Brody AS, Hogan MJ, Flucke RL, Filbrun DA, et al. Lungs in infants and young children: improved thin-section CT with a noninvasive controlled-ventilation technique-initial experience. *Radiology*. 1999;212(2):588-93.
58. Long FR, Williams RS, Adler BH, Castile RG. Comparison of quiet breathing and controlled ventilation in the high-resolution CT assessment of airway disease in infants with cystic fibrosis. *Pediatr Radiol*. 2005;35(11):1075-80.
59. Long FR, Williams RS, Castile RG. Inspiratory and expiratory CT lung density in infants and young children. *Pediatr Radiol*. 2005;35(7):677-83.
60. de Jong PA, Nakano Y, Hop WC, Long FR, Coxson HO, Pare PD, et al. Changes in airway dimensions on computed tomography scans of children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(2):218-24.
61. Lever S, van der Wiel EC, Koch A, Tiddens HAWM. Feasibility of spirometry controlled chest CT in children. *Eur Respir J*. 2009.
62. Eichinger M, Heussel CP, Kauczor HU, Tiddens HAWM, Puderbach M. Computed tomography and magnetic resonance imaging in cystic fibrosis lung disease. *J Magn Reson Imaging*. 2010;32(6):1370-8.
63. Puderbach M, Eichinger M, Gahr J, Ley S, Tuengerthal S, Schmah A, et al. Proton MRI appearance of cystic fibrosis: Comparison to CT. *Eur Radiol*. 2007;17(3):716-24.
64. Failo R, Wielopolski PA, Tiddens HA, Hop WC, Mucelli RP, Lequin MH. Lung morphology assessment using MRI: a robust ultra-short TR/TE 2D steady state free precession sequence used in cystic fibrosis patients. *Magn Reson Med*. 2009;61(2):299-306.
65. de Jong PA, Lindblad A, Rubin L, Hop WC, de Jongste JC, Brink M, et al. Progression of lung disease on computed tomography and pulmonary function tests in children and adults with cystic fibrosis. *Thorax*. 2006;61(1):80-5.
66. Loeve M, Lequin MH, de Bruijne M, Hartmann IJ, Gerbrands K, van Straten M, et al. Cystic fibrosis: are volumetric ultra-low-dose expiratory CT scans sufficient for monitoring related lung disease? *Radiology*. 2009;253(1):223-9.
67. Eichinger M, Optazait DE, Kopp-Schneider A, Hintze C, Biederer J, Niemann A, et al. Morphologic and functional scoring of cystic fibrosis lung disease using MRI. *Eur J Radiol*. 2011 Mar 21. [Epub ahead of print]
68. Bonnel AS, Song SM, Kesavaraju K, Newaskar M, Paxton CJ, Bloch DA, et al. Quantitative air-trapping analysis in children with mild cystic fibrosis lung disease. *Pediatr Pulmonol*. 2004;38(5):396-405.
69. Goa KL, Lamb H. Dornase alfa. A review of pharmaco-economic and quality-of-life aspects of its use in cystic fibrosis. *Pharmacoeconomics*. 1997;12(3):409-22.
70. Nasr SZ, Kuhns LR, Brown RW, Hurwitz ME, Sanders GM, Strouse PJ. Use of computerized tomography and chest x-rays in evaluating efficacy of aerosolized recombinant human DNase in cystic fibrosis patients younger than age 5 years: a preliminary study. *Pediatr Pulmonol*. 2001;31(5):377-82.
71. Robinson TE, Leung AN, Northway WH, Blankenberg FG, Chan FP, Bloch DA, et al. Composite spirometric-computed tomography outcome measure in early cystic fibrosis lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(5):588-93.
72. Brody AS, Sucharew H, Campbell JD, Millard SP, Molina PL, Klein JS, et al. Computed tomography correlates with pulmonary exacerbations in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(9):1128-32.
73. Shah RM, Sexauer W, Ostrum BJ, Fiel SB, Friedman AC. High-resolution CT in the acute exacerbation of cystic fibrosis: evaluation of acute findings, reversibility of those findings, and clinical correlation. *AJR Am J Roentgenol*. 1997;169(2):375-80.
74. Brody AS, Molina PL, Klein JS, Rothman BS, Ramagopal M, Swartz DR. High-resolution computed tomography of the chest in children with cystic fibrosis: support for use as an outcome surrogate. *Pediatr Radiol*. 1999;29(10):731-5.
75. Joseph PM, O'Sullivan BP, Lapey A, Dorkin H, Oren J, Balfour R, et al. Aerosol and lobar administration of a recombinant adenovirus to individuals with cystic fibrosis. I. Methods, safety, and clinical implications. *Hum Gene Ther*. 2001;12(11):1369-82.
76. Martínez-García MA, Perpiña-Tordera M, Roman-Sanchez P, Soler-Cataluna JJ. Quality-of-life determinants in patients with clinically stable bronchiectasis. *Chest*. 2005;128(2):739-45.





## Capítulo 16

# COMPLICACIONES

### Concepción Oliva Hernández

Unidad de Neumología Pediátrica y Fibrosis Quística. Servicio de Pediatría  
Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife

### Ángel Marco Rived

Unidad de Neumología Pediátrica. Unidad de Fibrosis Quística  
Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

## INTRODUCCIÓN

Debido a los avances en el diagnóstico y tratamiento de la Fibrosis Quística (FQ) y al seguimiento de estos enfermos en Unidades Multidisciplinarias de FQ, ha tenido lugar un notable aumento en la supervivencia. Todo ello conlleva la aparición de complicaciones, siendo la afectación pulmonar la responsable de la mayor morbimortalidad en esta patología. El 85% de la mortalidad en estos enfermos resulta de las complicaciones pulmonares.

Las manifestaciones respiratorias están presentes ya en el 75% de los lactantes en el primer año de vida. Se inician con tos seca y dificultad respiratoria, catalogándose frecuentemente de bronquiolitis o bronquitis recidivantes. Con posterioridad, aparecen las infecciones respiratorias recurrentes, tos crónica productiva con expectoración purulenta, síntomas compatibles con asma bronquial de tórpida evolución y neumonías de repetición. Todo ello debido a la colonización temprana de la vía aérea, una exagerada respuesta inflamatoria y una obstrucción de la vía aérea progresiva, lo que conlleva finalmente a la insuficiencia respiratoria.

## BRONQUIOLITIS

La bronquiolitis es una forma común de presentación de la FQ durante los dos primeros años de vida. Suele ser más grave que en el niño no afecto de la enfermedad, requiriendo en muchas ocasiones ventilación mecánica. La etiología habitual es el virus respiratorio sincitial (VRS), aunque no es infrecuente la sobreinfección por enterobacterias o *Staphylococcus aureus*. Lactantes con bronquiolitis grave deben ser tratados con corticoides sistémicos a dosis altas, corticoides nebulizados y antibióticos que cubran *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*.

## HEMOPTISIS

La incidencia de hemoptisis en FQ es del 9,1% de los enfermos en un período de 5 años. De estos, un 20% recidivan hasta una vez al mes. Son de escasa cantidad y secundarias a la granulación tisular, la hipertrofia arterial, el aumento de la angiogénesis y el remodelamiento vascular que crea la inflamación crónica, junto con la rotura de los capilares y de los vasos sanguíneos que condiciona la tos continua.

Se agrava por el déficit de vitamina K, secundario a la malabsorción intestinal y a la enfermedad hepática, junto con la disfunción plaquetaria y la trombocitopenia por el hiperesplenismo, y también debido a los múltiples tratamientos antibióticos. Los episodios suelen coincidir con una exacerbación infecciosa y su tratamiento interrumpe el sangrado. Se recomienda reposo y antibióticos endovenosos. Se puede posponer la fisioterapia y administrar un antitusígeno del tipo de la codeína. Además del tratamiento postural, el enfermo debe reclinarsse sobre el lado que sangra y recibir suplementación de oxígeno según necesidades. Será necesario cesar el tratamiento antiinflamatorio no esteroideo y la ticarcilina endovenosa por interferir en la función plaquetaria; no se recomienda discontinuar con los tratamientos inhalados, incluyendo rhDNasa y suero salino hipertónico (1).

En la hemoptisis masiva, considerando como tal a la mayor de 240 mL en 24 horas, o episodios recurrentes mayores de 100 mL al día durante varios días, la incidencia anual en FQ es de 0,87% o 1 cada 115 enfermos y año. Aproximadamente el 4,1% de todos los enfermos sufrirán esta complicación. La edad media de su presentación es de 23 años. Factores asociados son la colonización por *Staphylococcus aureus*, insuficiencia pancreática y diabetes. La mortalidad atribuida es de 5,8-16,1% (2). En la hemoptisis masiva existe ruptura de una arteria bronquial con paso de sangre al espacio endobronquial. Deben descartarse causas de pseudohemoptisis (nariz, senos paranasales o tracto digestivo), hemoptisis catameniales y aneurismas arteriales. Se buscarán alteraciones en la coagulación, necesidad de vitamina K, trombocitopenia y varices esofágicas. La broncoscopia ayuda a identificar el punto de sangrado, aunque debe evitarse antes de la embolización (3).

La mayoría de los episodios de hemoptisis masiva cesarán espontáneamente. Se recomienda que reciban tratamiento de la exacerbación respiratoria, valorando incluir antibioterapia que cubra el *Staphylococcus aureus*. Las técnicas de fisioterapia se discontinuarán por riesgo de reaparición del sangrado tras movilizar el coágulo en las primeras 48-72 horas. Determinadas técnicas de aclaramiento mucociliar podrían indicarse individualmente para limpieza de secreciones purulentas. El drenaje autogénico o ciclos de respiraciones activas son preferibles a la compresión de alta frecuencia o a la ventilación intrapulmonar percusiva. Se evitará la inhalación de rhDNasa y suero salino hipertónico. Tampoco se recomienda el apoyo ventilatorio no invasivo, aunque la hemoptisis sea escasa o moderada (4). La tobramicina inhalada se ha asociado a reducción de recidivas de hemoptisis, lo que sugiere una implicación de *Pseudomonas aeruginosa* en su etiología, aunque siempre que se pueda se evitará nebulizar fármacos con potencial irritante para la vía aérea. La transfusión sanguínea no está indicada a no ser que presente hipotensión o hematocrito significativamente reducido. La embolización arterial de las arterias bronquiales sospechosas será el siguiente paso a seguir. Se recomienda principalmente a enfermos con hemoptisis masiva, clínicamente inestables o con sintomatología recurrente (Tabla 1) (2). La eficacia de esta técnica es del 75 al 93%, dependiendo de si se precisan una, dos o tres embolizaciones para controlar la hemoptisis. Pese a la embolización, la recurrencia es del 50% en los 4 meses siguientes (5). La lobectomía en tal caso es la opción final. Existen otros tratamientos exitosos referidos en la bibliografía como el ácido tranexámico, vasopresina, desmopresina y premarina intravenosa.

**Tabla 1** Indicaciones para la embolización arterial en la hemoptisis

1	Una hemorragia de más de 300 mL en 24 horas
2	Tres o más sangrados de 100 mL en una semana y sangrados escasos diarios
3	Cuando las hemoptisis son muy seguidas e interfieren en la vida normal del paciente
4	Cuando las hemoptisis interfieren en la práctica normal de la fisioterapia o con el tratamiento domiciliario

Tomado de Ref. 2.

## ATELECTASIA

La atelectasia lobar o segmentaria es relativamente infrecuente, entre el 5% y el 10% de los enfermos. Puede ser asintomática o presentarse como hallazgo casual en una radiografía de tórax realizada de rutina. Se produce por tapones de secreciones espesas, o como complicación de una aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA). El tratamiento consiste en antibioterapia endovenosa agresiva, aumento de la fisioterapia respiratoria dirigida al lóbulo afecto, corticoides sistémicos, broncodilatadores inhalados, aerosolterapia con rhDNasa y nebulizaciones con suero salino hipertónico, así como técnicas de distensión de vías aéreas con presión positiva como Flutter, Acapella o Therapep. Si no hay mejoría en una semana, se debe examinar la vía aérea mediante broncoscopia con instilación de agentes mucolíticos como rhDNasa, N-acetilcisteína, suero fisiológico o bicarbonatado, broncoaspiración y lavado broncoalveolar (BAL). Si no se resuelve con el tratamiento intensivo, se debe continuar durante semanas en el domicilio. La lobectomía se considerará ante ausencia de expansión pulmonar en enfermos inestables con fiebre, anorexia y dificultad respiratoria progresiva.

## NEUMOTÓRAX

La incidencia anual en enfermos con FQ es del 0,64% (1 neumotórax cada 156 enfermos y año). Únicamente el 3,4% de los pacientes padecerán esta complicación en su vida. La edad media de presentación es de 21 años. El 75% de los enfermos presentan un FEV<sub>1</sub> <40% del predicho. Los factores asociados se encuentran detallados en la Tabla 2 (6). Existe un alto porcentaje de recurrencia ipsilateral (50-90%) frente a la contralateral (46%). La mortalidad aumentada (48%) se debe a la gravedad de la enfermedad pulmonar, dado que la mortalidad atribuible solamente al neumotórax es del 6 al 14% (6).

Tabla 2 Neumotórax: factores asociados

*Pseudomonas aeruginosa*

*Burkholderia cepacia*

*Aspergillus fumigatus*

FEV<sub>1</sub> <40% predicho\*

Aspergilosis broncopulmonar alérgica

Hemoptisis masiva

Tratamiento con rhDNasa nebulizada

Tratamiento con tobramicina inhalada

Insuficiencia pancreática

Alimentación por gastrostomía

\* Volumen espiratorio forzado en el primer segundo. Tomado de Ref. 6.

El mecanismo fisiopatológico del neumotórax consiste en un aumento de secreciones y edema de mucosa, que obstruyen distalmente la vía aérea provocando atrapamiento aéreo en el alveolo y aumento del volumen residual. Cuando la presión alveolar excede a la intersticial, el aire se filtra al intersticio, al hilio y provoca un neumomediastino y de aquí al mediastino parietal y la pleura. Otro posible mecanismo implicado es la ruptura de bullas subpleurales de la pleura visceral.

Algunos enfermos experimentan descenso del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) de forma aguda tras la inhalación de la medicación, aumentando el atrapamiento aéreo y el riesgo de producir neumotórax. La clínica presente es de dolor torácico y disnea de instauración brusca. La radiografía de tórax puede no revelar el diagnóstico cuando existen adherencias pleurales que evitan el colapso pulmonar, lo que ocasionalmente obligará a la realización de una tomografía computarizada de tórax.

El manejo del neumotórax dependerá de los síntomas, abarcando desde la observación hasta la aspiración del neumotórax con un catéter pequeño. En la mayoría de los casos se requerirá la colocación de tubo de drenaje torácico bajo agua durante 5 a 7 días, con un máximo de 15 (7). Cuando el flujo de aire disminuya podrá instaurarse una succión suave. El 37% de los neumotórax no se resolverán con drenaje debido al alto porcentaje de recurrencia, requiriendo pleurodesis quirúrgica por toracoscopia asistida por vídeo (VATS) mecánicamente o por láser de Nd:YAG o CO<sub>2</sub>. 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 intentarán evitarse para disminuir los riesgos en una futura cirugía del trasplante pulmonar. No se recomienda la pleurodesis profiláctica contralateral (8). La pleurodesis no es una contraindicación absoluta para el trasplante pulmonar (9). Habrá que añadir otros tratamientos de la exacerbación respiratoria, como antibióticos, broncodilatadores y técnicas de aclaramiento pulmonar. Técnicas de fisioterapia respiratoria como el *clapping* o respiraciones con presión positiva al final de la espiración no son recomendadas.

## INSUFICIENCIA RESPIRATORIA

El fallo respiratorio agudo en el enfermo con afectación pulmonar leve-moderada raramente ocurre y es fruto de una reagudización habitualmente infecciosa. El tratamiento consistirá en aerosolterapia intensiva, drenaje postural, antibioterapia endovenosa, oxígeno y apoyo ventilatorio para disminuir PaCO<sub>2</sub> y aumentar la PaO<sub>2</sub>. La succión endotraqueal diaria o mediante broncoscopia puede ser necesaria para limpiar las secreciones bronquiales espesas, junto con el tratamiento del fallo cardíaco derecho si procede. La recuperación suele ser lenta y se deben prolongar los tratamientos al menos durante dos semanas en domicilio, hasta recuperar el estado basal (10).

La historia natural de la FQ es la progresión de la enfermedad hasta el deterioro prolongado de la función pulmonar y la insuficiencia respiratoria crónica. Hipoxemia e hipercapnia marcan el momento de ser candidatos al trasplante pulmonar (11).

La hipoxemia es el resultado de un desajuste en la ventilación-perfusión, hipoventilación y exudación-edema en la vía aérea. La hipercapnia es fruto de la hipoventilación, con el aumento del espacio muerto, y el soporte ventilatorio estará indicado. Con FEV<sub>1</sub> menor del 40% es frecuente la necesidad de oxígeno suplementario. La malnutrición y la alcalosis metabólica por pérdida de cloro y retención de bicarbonato por los diuréticos contribuyen además a la debilidad muscular. La ventilación no invasiva permite cierto descanso de la musculatura respiratoria por aumento del volumen tidal, mejorando la disnea, el dolor torácico 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 (12).

El dolor crónico (torácico, abdominal y en las extremidades, o la cefalea) es frecuente en las fases terminales de la enfermedad. El uso juicioso de opioides estaría indicado. Fentanilo nebulizado ha demostrado mejoría en la disnea en fases terminales. Los factores predictivos de mortalidad son la disminución del FEV<sub>1</sub> y de la PaO<sub>2</sub>, pero si además presentan una PaCO<sub>2</sub> de más de 6,7 kPa (50 mmHg), la mortalidad es del 50-60% a los dos años.

## COR PULMONALE

Algunos enfermos padecen fallo cardíaco derecho reversible en eventos agudos como una infección viral o un neumotórax. En pacientes con enfermedad pulmonar avanzada con hipoxemia grave (PaO<sub>2</sub> <50 mmHg) se instaura el fallo cardíaco derecho crónico. La constricción de la arteria pulmonar y la pérdida de mucha de la capilaridad pulmonar contribuyen al aumento de la resistencia vascular. Con el tiempo se acompaña de disfunción ventricular izquierda (13).

Síntomas acompañantes son: cianosis, disnea, hepatomegalia de consistencia blanda, aumento de peso, cardiomegalia, y signos de crecimiento derecho en el ECG o ecocardiograma. En el manejo de esta complicación se induce la diuresis con furosemida endovenosa (1 mg/kg peso/dosis) con uso concomitante de espironolactona como ahorrador de potasio. Se debe vigilar la alcalosis hipoclorémica secundaria al uso de diuréticos de asa. La digitalización puede ser útil en el enfermo en insuficiencia cardíaca izquierda. Es importante el tratamiento intensivo de la reagudización respiratoria con antibioterapia endovenosa y mantener  $\text{PaO}_2 > 50$  mmHg. Se recomienda limitar el consumo de sal y cierta restricción hídrica. No hay bibliografía concluyente sobre la utilidad de los vasodilatadores pulmonares a largo plazo. La expectativa de vida se ve reducida en los cinco años siguientes. La mejor opción es el trasplante de pulmón o pulmón y corazón.

## ENFERMEDAD PULMONAR ASOCIADA AL SUEÑO

Conforme avanza la enfermedad y durante las exacerbaciones, aumentan los arousals, disminuye la fase REM del sueño, aparece hipoxemia e hipercapnia nocturna y deterioro del comportamiento. La suplementación de oxígeno y el soporte con presión positiva *bilevel* en la vía aérea (BIPAP) se deben considerar.

## ASPERGILOSIS PULMONAR

*Aspergillus sp* es un hongo saprofito, típicamente oportunista, que se encuentra en plantas, materias orgánicas en descomposición y en el suelo. Existen diferentes especies de *Aspergillus sp*: *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. oryzae*, *A. niger*, *A. flavus* y *A. ochraceus*, pero es *Aspergillus fumigatus* el responsable del 80% de las infecciones en el hombre. En ocasiones se ha aislado más de una especie (14). Se denomina aspergilosis a un conjunto de enfermedades producidas por diversas especies del hongo *Aspergillus*, y muchas de estas patologías afectan al aparato respiratorio, constituyendo lo que habitualmente se denomina como aspergilosis pulmonar. En esta patología desempeña un papel fundamental el estado inmunológico del enfermo (15).

## ESPECTRO CLÍNICO

Esta entidad ha tenido distintas clasificaciones con diferente nomenclatura a lo largo de los años, pero es la que se describe en la Tabla 3 la más unánimemente aceptada por la mayoría de los autores en el momento actual (15-17). La aspergilosis pulmonar invasiva (API) es de las formas más graves y con una mortalidad elevada, aunque no es frecuente en enfermos con FQ (18,19).

Tabla 3 Espectro clínico de la aspergilosis pulmonar

Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA)	
Invasiva	Comprobada
	Probable
	Posible
Aspergilosis traqueobronquial	Colonización
	Bronquitis
	Traqueobronquitis obstructiva
	Traqueobronquitis ulcerosa
	Traqueobronquitis pseudomembranosa
Crónica	Aspergilosis pulmonar necrotizante crónica (APNC) o semiinvasiva
	Aspergilosis pulmonar crónica cavitaria (APCC)
Saprofítica. Aspergiloma	Simple
	Complejo/APCC

## ASPERGILOSIS BRONCOPULMONAR ALÉRGICA

### INTRODUCCIÓN

*Aspergillus fumigatus* también puede ser responsable de enfermedades pulmonares por hipersensibilidad, entre ellas: asma alérgica, neumonitis por hipersensibilidad y aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA); esta es una complicación importante en enfermos con FQ y afecta a individuos genéticamente susceptibles.

### PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO

La prevalencia de ABPA en enfermos con FQ aporta resultados variables según las series estudiadas en distintos países y centros. Es muy infrecuente en niños menores de 5 años de edad y se presenta fundamentalmente en niños mayores, adolescentes y adultos. La prevalencia descrita oscila entre el 6% y el 25% según las series (18,20). Estos amplios rangos de prevalencia son debidos a los diferentes criterios diagnósticos utilizados en los distintos estudios, donde no ha habido criterios uniformes previos. *Knutsen et al.* (21) publican prevalencias entre el 6%-9%. En el Registro Británico sitúan la prevalencia entre el 6% en enfermos menores de 16 años y 6,3% en mayores de esta edad (22). *Mastella et al.* (23) en el estudio multicéntrico europeo que incluyó 12.447 enfermos con FQ, reportan una prevalencia de ABPA del 7,8% (2,1%-13,6%). *Geller et al.* (24), del estudio epidemiológico realizado en Norteamérica y Canadá, concluyeron una prevalencia de ABPA muy baja: del 2% en enfermos mayores de 5 años.

Por otra parte, han sido comunicados determinados factores de riesgo para el desarrollo de ABPA en enfermos con FQ, y entre ellos destacan los siguientes: la presencia de atopia, por una parte (25), y por otra, la colonización temprana y colonización crónica por *Pseudomonas aeruginosa*, relacionada fundamentalmente con la terapéutica agresiva de la misma y con la necesidad incrementada de tratamientos antibióticos tanto sistémicos como inhalados (14,24,26). También se consideran factores de riesgo la colonización por *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia* y *Candida albicans*, así como la función pulmonar disminuida (14, 24, 27, 28). Por otra parte, se ha comunicado en estos enfermos una mayor frecuencia de otras complicaciones como hemoptisis masiva y neumotórax. El tratamiento crónico con azitromicina, la profilaxis antibiótica crónica frente a *Staphylococcus aureus* y la utilización crónica de rhDNasa nebulizada, también son considerados factores de riesgo por muchos autores, así como el índice de masa corporal (IMC) inferior al percentil 3 y la sensibilización a *Candida* y *Alternaria*, esta última se postula que posiblemente sea por reactividad cruzada con *Aspergillus sp* (18, 29).

### FISIOPATOLOGÍA Y PATOGENIA

El diámetro pequeño de las esporas de *Aspergillus fumigatus* (3  $\mu$ m) favorece que estas puedan ser inhaladas desde el ambiente y lleguen al tracto respiratorio inferior, desarrollando hifas en el interior del árbol bronquial, e incluso se han encontrado fragmentos de hifas en el interior del parénquima pulmonar; de esta forma existe una gran densidad de antígenos del hongo, que en condiciones fisiopatológicas especiales, como sucede en la FQ, inducen una respuesta inmune específica en el huésped (21,30,31).

La ABPA se ha definido de forma clásica como una respuesta de hipersensibilidad tipos I y III de Coombs. La reacción de hipersensibilidad está mediada por IgE e IgG. No obstante, en la actualidad se postula que los procesos inmunológicos involucrados en su fisiopatología y patogenia no están totalmente aclarados, aunque es relevante la participación de linfocitos T- helper Th<sub>2</sub> CD<sub>4</sub>. También hay que tener en cuenta factores dependientes del propio *Aspergillus*, que facilitan su presencia en el árbol bronquial. Por una parte, el hongo libera determinadas proteasas que provocan daño en el epitelio bronquial, y esto a su vez favorece el paso de antígenos del *Aspergillus* a su través, originando la producción epitelial de citoquinas proinflamatorias como las interleucinas (IL) IL-6 e IL-8 y MPC-1 que potencian aún más la respuesta inflamatoria. Por otro lado, *Aspergillus* a su vez induce la producción de toxinas que inhiben el batido ciliar, en tanto las proteasas como la elastasa y colagenasa disminuyen la fagocitosis y perpetúan el daño de la vía aérea (14).

A su vez, las características específicas del moco de los enfermos afectados de FQ dificultan el aclaramiento mucociliar, favoreciendo la adhesión del hongo al árbol bronquial. No obstante, para el desarrollo de ABPA es fundamental la susceptibilidad genética del huésped. Estudios genéticos han demostrado que los polimorfismos HLA DR<sub>2</sub>/DR<sub>5</sub> y posiblemente DR<sub>4</sub>/DR<sub>7</sub> generan predisposición individual para desarrollar ABPA, mientras que HLA DQ<sub>2</sub> confiere un papel protector frente a la misma (20,27, 32). Ritz N *et al.* (26) publicaron en 2005 un estudio donde no encontraron asociación entre el tipo de mutación en el gen *CFTR* y ABPA/AFS (sensibilización frente a *Aspergillus*).

También se ha publicado recientemente el aumento de la sensibilidad de la respuesta por parte de las células B y otras células a la IL-4, interleucina efectora de la respuesta Th<sub>2</sub>, por un lado (33, 34) y, por otro, se ha demostrado la asociación de ABPA con el polimorfismo Ile 75 Val en el receptor de IL-4 e IL-4 R alfa (35). Diferentes autores, como Casaulta *et al.* (30) y Brouard *et al.* (36), han comunicado recientemente el importante papel que juega la IL-10 en la tolerancia inmunológica que tiene lugar en enfermos colonizados por *Aspergillus fumigatus*.

## DIAGNÓSTICO

Desde hace tiempo se han utilizado diferentes criterios diagnósticos de ABPA en enfermos con FQ. En el año 2003, la Conferencia de Consenso de la Fundación Americana de FQ (USA) (18) establece los criterios diagnósticos actuales como quedan referidos en las Tablas 4, 5 y 6. No siempre se presentan simultáneamente todos estos criterios y por ello es importante un alto índice de sospecha para que el diagnóstico sea precoz.

Tabla 4 Criterios diagnósticos de ABPA

Caso Clásico	
1	Deterioro clínico agudo o subagudo* <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tos</li> <li>• Sibilancias</li> <li>• Intolerancia al ejercicio</li> <li>• Asma inducida por ejercicio</li> <li>• Aumento de la expectoración</li> <li>• Empeoramiento de la función pulmonar</li> </ul>
2	IgE > 1.000 UI/mL (2.400 ng/mL), a no ser que reciba tratamiento con corticoides sistémicos**
3	Reacción cutánea inmediata frente a <i>Aspergillus</i> *** (prick-test con pápula >3 mm de diámetro) o presencia <i>in vitro</i> de anticuerpos IgE específicos frente a <i>Aspergillus fumigatus</i>
4	Precipitinas o IgG sérica específica frente a <i>Aspergillus fumigatus</i>
5	Anomalías nuevas o recientes en la radiografía de tórax: infiltrados o tapones mucosos, o en la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) de tórax: bronquiectasias que no desaparecen con tratamiento antibiótico y fisioterapia respiratoria

\* No atribuible a otra etiología. \*\* Si es así: deberá repetirse una vez suspendido el tratamiento. \*\*\* Sin recibir antihistamínicos sistémicos. Tomado de Ref. 18.

Tabla 5 Criterios diagnósticos de ABPA

Criterios diagnósticos mínimos	
1	Deterioro clínico agudo o subagudo* <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tos</li> <li>• Sibilancias</li> <li>• Intolerancia al ejercicio</li> <li>• Asma inducida por ejercicio</li> <li>• Aumento de la expectoración</li> <li>• Empeoramiento de la función pulmonar</li> </ul>
2	IgE sérica > 500 UI/mL (1.200 ng/mL). Si se sospecha ABPA y la IgE sérica total está entre 200 y 500 UI/mL, se recomienda repetirla en 1-3 meses**
3	Reacción cutánea inmediata frente a <i>Aspergillus</i> *** (prick-test con pápula >3 mm de diámetro) o presencia <i>in vitro</i> de IgE específica frente a <i>Aspergillus fumigatus</i>
4	Uno de los siguientes <ul style="list-style-type: none"> <li>Precipitinas o IgG sérica específica frente a <i>Aspergillus fumigatus</i></li> <li>Radiografía de tórax con anomalías nuevas o recientes: infiltrados o impactaciones mucosas o TCAR de tórax con bronquiectasias que no desaparecen con antibióticos y fisioterapia</li> </ul>

\* No atribuible a otra etiología. \*\* Si está en tratamiento con corticoides, repetir la determinación una vez finalizado el tratamiento. \*\*\* Sin tratamiento con antihistamínicos sistémicos. Tomado de Ref. 18.



Tabla 6 Sugerencias de la Conferencia de Consenso para realizar *screening* de ABPA en FQ

1	Pacientes mayores de 6 años: mantener alto nivel de sospecha
2	Determinar anualmente la IgE sérica. Si la IgE sérica total es >500 UI/mL deberá realizarse prick-test o IgE específica frente a <i>Aspergillus fumigatus</i> . Si resultan positivos, considerar el diagnóstico basado en los criterios mínimos
3	Si la IgE sérica total está entre 200-500 UI/mL, se repetirá si existe alta sospecha de ABPA, como exacerbación de la enfermedad, y se realizarán otras pruebas diagnósticas: prick-test, IgE específica frente a <i>Aspergillus fumigatus</i> , precipitinas o IgG frente a <i>Aspergillus fumigatus</i> y radiografía de tórax

Tomado de Ref. 18.

El diagnóstico de ABPA en FQ es difícil porque muchos de los criterios diagnósticos se superponen a las manifestaciones específicas de la FQ. Muchos enfermos con FQ sin ABPA pueden presentar criterios de ABPA, lo que complica aún más el diagnóstico (Tabla 7) (28). También hay que sospechar ABPA en enfermos con FQ, cuando se acentúa la obstrucción bronquial y esta se hace rebelde a los tratamientos habituales, y en aquellas exacerbaciones infecciosas con mala respuesta a la terapia antibiótica establecida adecuadamente.

Tabla 7 FQ: criterios de ABPA sin padecer ABPA

1	Clínicos	Tos, sibilancias, disnea
2	Microbiológicos	Aislamientos de <i>Aspergillus fumigatus</i> en esputo no implica siempre ABPA
3	Técnicas de imagen	• Rx de tórax: infiltrados pulmonares transitorios en exacerbaciones infecciosas • TCAR de tórax: bronquiectasias
4	Otras pruebas diagnósticas adicionales	• IgE elevada en FQ atópicos • Eosinofilia: puede atribuirse a colonización crónica por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> • Precipitinas frente a <i>Aspergillus</i> pueden encontrarse en FQ con o sin ABPA • Prick-test frente a <i>Aspergillus fumigatus</i> puede ser positivo en el 29% de FQ sin ABPA
5	Función pulmonar	Su deterioro no es discriminatorio de FQ con o sin ABPA

Modificado de Ref. 28.

FIGURA 1



FQ y Aspergilosis broncopulmonar alérgica. Rx PA de tórax. Bronquiectasias bilaterales asociadas a una consolidación parenquimatosa parahiliar izquierda, con broncograma aéreo. Consolidación parenquimatosa transitoria que se resolvió con el tratamiento.

### Microbiología

En el esputo hay que valorar: tinción, eosinofilia y cultivo. En enfermos con FQ y ABPA la colonización por *Aspergillus fumigatus* ocurre en el 45%, frente al 16% de los enfermos sin ABPA (14). La presencia de *Aspergillus* en el esputo o en el BAL en enfermos FQ no establece el diagnóstico de ABPA si no existen otros criterios ya comentados previamente (28).

### Técnicas de imagen

**Rx de tórax:** infiltrados pulmonares transitorios o permanentes, localizados fundamentalmente en lóbulos superiores y medio. Aunque pueden verse también en FQ sin ABPA, con sintomatología clínica sugestiva son compatibles con ABPA, apoyando aún más el diagnóstico si disminuyen o desaparecen tras el tratamiento con corticoides (Fig. 1 y 2). También se pueden observar: atelectasias, neumonías postobstructivas, atrapamiento aéreo, cavitaciones, alteraciones parenquimatosas, bronquiectasias quísticas y fibrosis, todo

ello más acentuado en lóbulos superiores. También se puede apreciar engrosamiento pleural, fundamentalmente en ABPA y en FQ avanzada (18, 37).

**TCAR de tórax:** es más sensible que la Rx de tórax para la detección de infiltrados, nódulos centrolobulares y bronquiectasias centrales o proximales varicosas y quísticas, cavitaciones y fibrosis pulmonar. No se ha determinado todavía la técnica óptima para la evaluación de ABPA en FQ y dependerá de los hallazgos específicos encontrados. La tomografía computarizada (TC) implica mayor radiación que la radiografía simple y es más cara (18).

### Pruebas serológicas

- **Eosinofilia sanguínea:** tiene un papel limitado para el diagnóstico. En FQ está descrita en enfermos con colonización por *Pseudomonas aeruginosa* (28).
- **IgE total:** está elevada en las fases agudas de la enfermedad. Es muy importante para el seguimiento de la actividad de la enfermedad, como marcador de las exacerbaciones y para evaluar la respuesta al tratamiento. Si sus valores descienden con el tratamiento con corticoides tiene un alto valor diagnóstico (28).
- **IgE específica frente a *Aspergillus*:** RAST frente a *Aspergillus* con valores > 17,5 UI/mL sugiere sensibilización a *Aspergillus*. Tiene alto valor diagnóstico.
- **IgG específica y precipitinas frente a *Aspergillus*:** su detección puede indicar exposiciones previas. En FQ la prevalencia de la IgG específica se ha visto aumentada con la edad de los enfermos. Tiene bajo valor diagnóstico.
- **Prick-test frente a *Aspergillus*:** es un método de fácil realización y rápido. Detecta sensibilización frente a *Aspergillus*. 24 a 48 horas antes de su realización hay que suspender antihistamínicos ante la posibilidad de falsos negativos. Su positividad no indica necesariamente ABPA, pero cuando el test es positivo deben solicitarse estudios adicionales para descartarla.

### Nuevas técnicas serológicas

Pueden ser de utilidad para el diagnóstico de la enfermedad.

- **IgE específica frente a antígenos recombinantes del *Aspergillus fumigatus*:** aunque no están incluidas como criterios diagnósticos, sí se consideran útiles en el diagnóstico de la enfermedad, y fundamentalmente en enfermos con FQ. Los antígenos recombinantes (RAsp) RAsp f<sub>1</sub>, RAsp f<sub>2</sub>, RAsp f<sub>3</sub>, RAsp f<sub>4</sub> y RAsp f<sub>6</sub> han sido evaluados para diferenciar FQ con y sin ABPA. Los anticuerpos IgE específicos frente a antígenos recombinantes de *Aspergillus fumigatus* pueden establecer el diagnóstico antes de que aparezcan las manifestaciones clínicas y permiten diferenciar la sensibilización a *Aspergillus* de la enfermedad. Distintas publicaciones han demostrado la utilidad de la combinación de los diferentes anticuerpos para establecer el diagnóstico; así, la combinación del aumento de la IgE sérica total >1000 UI/mL junto al aumento de IgE específica frente a RAsp f<sub>4</sub> y/o RAsp f<sub>6</sub>, permite establecer el diagnóstico de ABPA clásica con una especificidad del 100%, sensibilidad del 64%, y un valor predictivo positivo del 100% y valor predictivo negativo del 94% (30, 38). Sin embargo, *Casaulta et al.* (30) concluyen en su serie que en el seguimiento de los enfermos con FQ y ABPA en tratamiento, los niveles de IgE sérica total o específica frente a RAsp son de valor limitado para guiar la terapéutica.
- **Subclases de IgG específica:** pueden ayudar en el diagnóstico, pero precisan ser valoradas conjuntamente con otros tests serológicos. Se requieren aún más estudios.

**FIGURA 2**



**FQ y Aspergilosis broncopulmonar alérgica. Rx PA de tórax.** Bronquiectasias bilaterales asociadas a consolidación parenquimatosa segmentaria en el lóbulo superior derecho. Consolidación parenquimatosa transitoria que se resolvió con el tratamiento. Esta imagen corresponde a la misma paciente de la Figura 1, en uno de los episodios de exacerbación de la ABPA.

- **Test de estimulación celular con alergen (Cast):** la combinación de IgE total > 500 UI/mL, Cast positivo, e IgE específica frente a RAsp f<sub>4</sub> y RAsp f<sub>6</sub> se hallaron solo en ABPA, con una especificidad del 100%. Se precisan más estudios (28).
- **Timus-queмоquina (TARC):** es una queмоquina producida por una reacción de hipersensibilidad Th<sub>2</sub> a *Aspergillus*. Permite diferenciar entre enfermos portadores de FQ con y sin ABPA, colonizados o sensibilizados por *Aspergillus*. Se valora su utilidad para monitorizar las exacerbaciones y remisiones. Se precisan más estudios.
- **Basophil CD203c:** *Gerner et al.* (39) han publicado recientemente que el marcador CD 203c de los basófilos, es un marcador potencial clínicamente relevante en FQ y ABPA que puede ayudar al diagnóstico.

### Funcionalismo pulmonar

En la espirometría con prueba de broncodilatación y en la pletismografía se observa inicialmente un patrón obstructivo reversible, que finalmente se convierte en restrictivo e irreversible. *Kraemer et al.* (40) demuestran en su investigación que, desde el punto de vista funcional, el estrechamiento de la vía aérea, el atrapamiento aéreo y la afectación de la pequeña vía aérea son los parámetros funcionales principalmente afectados en el desarrollo de ABPA.

### Fibrobroncoscopia y biopsia pulmonar

Solo en indicaciones muy precisas. En el BAL se puede llevar a cabo la determinación de IgE, IgG específica e IgA en casos dudosos.

## ETAPAS CLÍNICAS DE ABPA

Los estadios no son fases de la enfermedad. Los enfermos no necesitan pasar de un estadio al siguiente en ningún orden determinado. Aunque no se aplica con frecuencia en enfermos con ABPA y FQ, se ha utilizado un sistema de estadiaje en enfermos con asma y ABPA (14,18). La clasificación consta de cinco Estadios, cada uno de ellos con criterios específicos: Estadio I o fase aguda, Estadio II o fase de remisión, Estadio III o fase de exacerbación o recurrencia, Estadio IV o fase corticodependiente y Estadio V, que corresponde a la fibrosis irreversible.

## TRATAMIENTO

### Consideraciones generales

El tratamiento de la ABPA ha sido motivo de prolongadas controversias. Es fundamental que la terapia se inicie precozmente para evitar la progresión de la enfermedad.

El tratamiento deberá establecerse teniendo en cuenta lo siguiente: control medioambiental, tratamiento concomitante del asma y la FQ, y por último el tratamiento en sí de la ABPA. En el control medioambiental hay que evitar lugares húmedos, alfombras, estiércol, suelo, etc. *Aspergillus fumigatus* se ha encontrado también en excrementos de pájaros, por ello se deben retirar del domicilio del enfermo (27,41). Las exacerbaciones deben ser tratadas de forma agresiva con el objetivo de evitar el deterioro de la función pulmonar.

El tratamiento deberá conseguir los siguientes objetivos (14): erradicar la colonización y/o crecimiento de *Aspergillus*, realizar control adecuado de las exacerbaciones, conseguir la desaparición de los infiltrados pulmonares, evitar el deterioro de la función pulmonar, evitar en lo posible la dependencia de corticoides, y por último, evitar la progresión hacia la fibrosis pulmonar.

El tratamiento de ABPA y FQ incluye dos pilares fundamentales:

- Disminuir el componente inflamatorio, para lo cual el tratamiento fundamental son los corticoides sistémicos.
- Disminuir la carga antigénica de *Aspergillus* mediante la utilización de antifúngicos.

### Corticoides sistémicos

Son el pilar fundamental del tratamiento porque disminuyen la inflamación y la actividad inmunológica. En todos los casos, salvo que exista contraindicación para su uso, el tratamiento inicial se realizará con corticoides sistémicos, habitualmente con prednisona o equivalente a la dosis de 0,5–2 mg/kg peso/día, con un máximo de 60 mg/día por las mañanas, después del desayuno, durante 1–2 semanas. Posteriormente, se administrará la misma dosis a días alternos durante 1–2 semanas más, y luego se disminuirá progresivamente la dosis teniendo en cuenta para ello: sintomatología del enfermo, valores de la IgE sérica total, Rx de tórax y espirometría, con el objetivo final de la total supresión de los corticoides en un plazo aproximado de 2–3 meses (18). Se realizará protección gástrica con omeprazol a la dosis adecuada por Kg de peso, hasta la supresión del tratamiento con corticoides. La respuesta clínica al tratamiento confirma el diagnóstico en la exacerbación de ABPA. Es importante monitorizar los efectos secundarios de los corticoides a medio-largo plazo, que son especialmente frecuentes en los enfermos con FQ, entre ellos la diabetes y la osteoporosis, que empeoran totalmente su pronóstico. Si no hay buena respuesta clínica a los 15 días de iniciar el tratamiento con corticoides se deben valorar las siguientes opciones: diagnóstico diferencial con otras patologías compatibles, aumentar la dosis de corticoides y valorar tratamiento con pulsos intravenosos (i.v.) de metil prednisolona. *Thomson et al.* (42) publicaron recientemente su experiencia en el tratamiento de cuatro enfermos pediátricos con FQ y recidivas de ABPA graves, a pesar de estar en tratamiento con corticoides orales a altas dosis e itraconazol oral, y que habían presentado efectos secundarios graves de los corticoides. Inicialmente utilizaron pulsos i.v. de metil-prednisolona a altas dosis: 15–20 mg/kg/día durante 3 días consecutivos, con un intervalo inicial de 3–4 semanas. Si había buena respuesta se espaciaban estos intervalos a 6–8 semanas, con el objetivo de pasar nuevamente a corticoides orales a dosis más bajas, a días alternos, y poder lograr la supresión de los mismos. En esta serie, los pulsos de metil-prednisolona i.v. a altas dosis demostró ser una alternativa a la prednisona oral en el manejo de ABPA grave asociada a FQ. No obstante, refieren que se precisan más estudios para confirmar esos resultados.

### Corticoides inhalados

Son utilizados habitualmente en enfermos asmáticos y con FQ con asma intercurrente. Recientemente se ha comunicado la asociación de los corticoides inhalados con un incremento de la sensibilización a *Aspergillus fumigatus* y aumento potencial del riesgo del desarrollo de ABPA, fundamentalmente en enfermos con FQ (26,27).

### Antifúngicos

Reducen la carga fúngica del tracto respiratorio, disminuyendo la estimulación antigénica y reduciendo la respuesta inflamatoria.

#### Itraconazol

La administración conjunta con los corticoides se ha mostrado de utilidad, ya que permite reducir la dosis de corticoides orales, aunque se precisan más estudios que avalen su uso (14). La Conferencia de Consenso (18) establece las siguientes indicaciones para su empleo: cuando la respuesta a los corticoides es lenta o insuficiente, en las recidivas de ABPA, en la ABPA corticodependiente, o si existen efectos secundarios de los corticoides. La dosis inicial recomendada es de 5 mg/kg peso/día, 1 vez al día, a no ser que la dosis exceda de 200 mg/día, en cuyo caso se deberá administrar cada 12 horas. Se debe tomar en ayunas, con agua, y evitar su administración conjunta con omeprazol o ranitidina. Dosis máxima 400 mg/día. Antes de iniciar el tratamiento se ha de evaluar la función hepática. Se realizarán niveles de itraconazol en suero a las 4 horas tras la dosis, a los 15 días del inicio del tratamiento. Duración de la terapia: 3–6 meses según evolución clínica.

#### Voriconazol

La biodisponibilidad es superior al itraconazol. *Hilliard et al.* (43) refieren que ha sido utilizado en los siguientes casos: como terapia coadyuvante a agentes inmunomoduladores, como segunda línea de terapia antifúngica tras itraconazol, en ABPA en monoterapia cuando los corticoides no deben utilizarse, y en el incremento de la sintomatología respiratoria con múltiples cultivos positivos para *Aspergillus fumigatus*, sin evidencias serológicas de ABPA. Los mismos autores publican la siguiente posología, que varía con la edad y el peso de los niños: niños de edad < 12 años: 6 mg/kg peso

cada 12 horas (máximo 200 mg) durante un día, seguido de 4 mg/kg peso cada 12 horas (máximo 100 mg); niños > 12 años y peso < 40 kg: 200 mg 2 veces/día durante un día y después 100 mg 2 veces/día; niños > de 12 años y peso > 40 kg: 400 mg 2 veces/día durante un día y después 200 mg 2 veces/día. No obstante, refieren que no está claro si el tratamiento con antifúngicos es útil en infecciones por *Aspergillus fumigatus* en ausencia de ABPA o enfermedad invasiva. No se afecta por el pH gástrico, por lo que no es necesaria su administración en ayunas. La duración del tratamiento es de 3-6 meses según la evolución clínica del enfermo.

*Neglén P y Mared L* (44) publican recientemente, en 2011, los resultados de un estudio comparativo entre voriconazol y posaconazol en el tratamiento de infección por *Aspergillus* en enfermos con FQ. Concluyen en su serie que en el tratamiento con posaconazol la duración del tratamiento es más corta, y los efectos secundarios y el número de recaídas son menores; sin embargo, el tiempo de recaída es más corto. El coste total por tratamiento es más barato con posaconazol.

### Otras opciones terapéuticas alternativas

En los casos de corticodependencia y con el objetivo de ahorrar corticoides, actualmente se dispone de las siguientes posibilidades terapéuticas:

#### Anticuerpos anti-IgE recombinantes: Omalizumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido frente a la IgE. Una vez unido a la IgE circulante impide su unión a receptores de alta y baja afinidad en las células efectoras. Ha demostrado su efectividad en mejorar el control del asma alérgica grave en niños. *Van der Ent CK et al.* (45) publican el tratamiento con omalizumab de un enfermo de 12 años de edad afecto de FQ y ABPA, en el que demuestran repetidamente la mejoría de los síntomas y normalización de la función pulmonar a las 2-4 horas de su administración, que además se mantuvo durante 2-3 semanas. Plantean en su caso que esto podría ser utilizado también como prueba diagnóstica para ABPA. *Zirbes JM y Milla CE* (46) también publican recientemente su experiencia en el control a largo plazo de la enfermedad en tres niños afectados de FQ y ABPA que recibieron omalizumab como parte de su tratamiento. Concluyen que omalizumab puede tener un papel potencial como terapia adyuvante para los enfermos con FQ y ABPA corticodependientes, aunque se necesitan más estudios en este sentido. La dosis se estima en 0,016 mg/kg por cada UI/mL de IgE total subcutánea cada 2-4 semanas. Tiene el inconveniente de interferir en la cuantificación de la IgE total (45, 47).

#### Anfotericina B nebulizada

Se puede considerar como terapia antifúngica alternativa (48). *Proesmans et al.* (49) publican su experiencia con este tratamiento en 7 niños con FQ y ABPA. En 6 de los 7 enfermos tratados pudo suspenderse el tratamiento con corticoides sistémicos. No obstante, indican que son necesarios más estudios de eficacia y seguridad a largo plazo. Se estiman las dosis de anfotericina B nebulizada en 5-10 mg en 2 mL de agua estéril, cada 12 horas, precedida de la administración de un broncodilatador nebulizado (48, 50).

#### Presión positiva continua en la vía aérea (CPAP)

*Gambazza S et al.* (51), en 2011 publican su experiencia en el tratamiento con CPAP para el manejo de una atelectasia lobar en una enferma de 12 años afecta de FQ y ABPA, siendo la CPAP una herramienta útil y válida para la resolución de la atelectasia, recomendando su inclusión en el manejo clínico de estos enfermos, aunque se precisan más estudios para confirmarlo.

Por último, y para concluir el tratamiento en esta patología, la Conferencia de Consenso de la Fundación de FQ en USA (18) señala los siguientes escenarios para establecer decisiones terapéuticas en ABPA y FQ:

#### Exacerbación

- Empeoramiento de la sintomatología respiratoria y de la función pulmonar.
- Serología positiva para ABPA: precipitinas para *Aspergillus* o IgE o IgG específica frente a *Aspergillus fumigatus*.
- IgE sérica total >1.000 UI/mL o incremento en >2 veces la línea de base.

- Nuevos infiltrados en Rx de tórax o TC torácica.

Recomendación: tratar ABPA.

#### ABPA serológica asintomática

- Sintomatología respiratoria y/o función pulmonar estables.
- Serología positiva para ABPA: precipitinas para *Aspergillus* o IgE o IgG específica frente a *Aspergillus*.
- IgE sérica total >1.000 UI/mL o incremento en >2 veces la línea de base.
- No nuevos infiltrados en la radiografía de tórax o TC torácica.

Recomendación: no tratar ABPA y monitorizar al enfermo y su función pulmonar, así como evaluar posible exacerbación.

#### ABPA serológica con empeoramiento radiológico sin síntomas

- Sintomatología respiratoria y/o función pulmonar estables.
- Serología positiva para ABPA: precipitinas para *Aspergillus* o IgE o IgG específica frente a *Aspergillus*.
- IgE sérica total >1.000 UI/mL o incremento en >2 veces la línea de base.
- Nuevos infiltrados en la Rx de tórax o TC torácica.

Recomendación: evaluar tratamiento inicial por exacerbación clínica de etiología infecciosa y, si tras el tratamiento antibiótico no hay mejoría, considerar instaurar el tratamiento de ABPA.

#### ABPA serológica con empeoramiento clínico sin cambios radiológicos

- Empeoramiento de la sintomatología respiratoria y/o de la función pulmonar.
- Serología positiva para ABPA: precipitinas para *Aspergillus* o IgE o IgG específica frente a *Aspergillus*.
- IgE sérica total >1.000 UI/mL o incremento en >2 veces la línea de base.
- No infiltrados en la radiografía de tórax o TC torácica.

Recomendación: considerar iniciar tratamiento por exacerbación respiratoria de origen infeccioso y, si tras el tratamiento antibiótico no experimenta mejoría, considerar instaurar tratamiento para ABPA.

#### Historia previa de ABPA, con empeoramiento clínico, cambios radiológicos y de la función pulmonar, pero sin elevación de la IgE sérica

- Historia previa de ABPA serológica.
- Empeoramiento de la sintomatología respiratoria y/o de la función pulmonar.
- IgE sérica sin cambios con respecto a la línea de base.
- No infiltrados nuevos en Rx de tórax o TC torácica.

Recomendación: considerar iniciar tratamiento por exacerbación respiratoria de origen infeccioso y, si tras el tratamiento antibiótico no experimenta mejoría, considerar iniciar tratamiento para ABPA. Considerar también tratamiento de asma.

#### Fracaso terapéutico de la FQ con descompensación pulmonar y empeoramiento radiológico, IgE de 500-1.000 UI/mL

- Empeoramiento de la sintomatología respiratoria y/o de la función pulmonar.
- Serología positiva para ABPA: precipitinas para *Aspergillus* o IgE o IgG específica frente a *Aspergillus*.
- IgE sérica total 500-1.000 UI/mL.
- Nuevos infiltrados en la Rx de tórax o TC torácica.

Recomendación: tratar ABPA.

## ASPERGILOSIS INVASIVA

### ASPERGILOSIS PULMONAR INVASIVA

La API es una infección potencialmente mortal, con morbilidad y mortalidad elevadas que afecta a enfermos inmunocomprometidos; sin embargo, no es frecuente en enfermos con FQ. Existen determinados factores de riesgo

para padecer aspergilosis invasiva, que se detallan en la Tabla 8. Puede ser origen de diseminación por vía hematológica a otros territorios de la economía como el sistema nervioso central (SNC), piel, riñones, aparato digestivo, corazón, grandes vasos o hígado. *Aspergillus fumigatus* es el agente causal en aproximadamente un 60% de los casos, seguido del *Aspergillus flavus*. La sintomatología suele ser de inicio brusco o insidioso, consistente en síntomas respiratorios como dolor pleurítico, debido a infartos pulmonares secundarios a invasión vascular, y hemoptisis que es de gravedad variable (15,16, 52). Un comité de consenso internacional elaboró un conjunto de definiciones orientadas a la investigación para las micosis invasivas (incluyendo la aspergilosis invasiva), según se observó en enfermos inmunocomprometidos con cáncer, y se definieron tres niveles de certeza de aspergilosis invasiva: comprobada, probable y posible, cada una de ellas con criterios específicos (16, 53).

## DIAGNÓSTICO

Siempre que sea posible es importante la confirmación diagnóstica con aislamiento del hongo mediante cultivo, en muestras biópsicas estériles procedentes del aparato respiratorio obtenidas por procedimientos invasivos como broncoscopia, toracoscopia o toracotomía, o de muestras de órganos afectados no contiguos debido a diseminación del hongo por vía hematológica.

Tabla 8 Aspergilosis invasiva: factores de riesgo

Trasplante	Pulmón TCMH*/Médula ósea
Neutropenia prolongada (superior a 3 semanas)	
Alteración neutrofílica	
Enfermedad neoplásica hematológica	
Tratamiento inmunosupresor	Quimioterapia Corticoides: tratamiento prolongado, altas dosis
SIDA**	
Pacientes críticos	Cuidados intensivos Técnicas invasivas Antibioterapia de amplio espectro
Ningún factor de riesgo (en ocasiones)	

\*TCMH: Trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas. \*\* SIDA: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida.

También se estudiarán otras muestras biológicas, como las procedentes del BAL, cuya especificidad es del 97% pero la sensibilidad es baja (30-50%), de la aspiración percutánea transtorácica o de la biopsia toracoscópica asistida por vídeo. La biopsia pulmonar abierta es la prueba de referencia, pero es una técnica de riesgo y puede tener falsos negativos (16,52). No obstante, es importante considerar que la negatividad de frotis directos o cultivos no descarta el diagnóstico de aspergilosis invasiva.

Los hemocultivos también tienen utilidad limitada, ya que suelen ser negativos incluso en casos de formas diseminadas. Las precipitinas (IgG) frente a *Aspergillus* pueden determinarse en suero, cultivos de esputo y BAL, pero no son de utilidad, ya que suelen ser negativas o presentar positividad tardía. La determinación de marcadores alternativos como el antígeno de galactomanano puede llevarse a cabo en suero, en BAL, en orina y en LCR en sospecha de aspergilosis del SNC. Se debe evaluar siempre la posibilidad de falsos positivos (16,54). Otro marcador alternativo es el (1→3)-β-D glucan en suero; es indicativo de invasión fúngica, pero no es específico para la especie *Aspergillus* (55), existiendo también la posibilidad de falsos positivos. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es una técnica diagnóstica prometedora aunque se precisan aún más estudios para definir su utilidad. Se puede usar para descartar enfermedad en los casos en los que el resultado es negativo (56). La radiografía de tórax muestra infiltrados de tipo alveolar, progresivos, con tendencia a la cavitación. También son sugestivas las opacidades redondeadas, los infiltrados pulmonares basales

con afectación pleural y las cavitaciones. Otra forma invasiva es la afectación pleural. En la Rx de tórax se puede observar empiema fúngico o imagen compatible con micetoma con engrosamiento pleural. Es una forma poco frecuente. La TC torácica de alta resolución en enfermos inmunocomprometidos o en enfermedades hematológicas tiene gran valor diagnóstico. El “signo del halo” y el “signo del cuarto creciente” sugieren el diagnóstico, pero no obstante no son específicos de API, ya que también pueden observarse en otras patologías que cursan con “nódulos pulmonares hemorrágicos” como las infiltraciones tumorales o procesos inflamatorios no hemorrágicos, entre otros (37).

## PROFILAXIS Y TRATAMIENTO

La profilaxis queda referida en la Tabla 9. El tratamiento está detallado en las Tablas 9 y 10. Dado que la experiencia con los fármacos antifúngicos utilizados se tiene fundamentalmente en adultos, es importante conocer que es necesario ajustar las dosis en los pacientes pediátricos, para obtener niveles plasmáticos adecuados.

Es primordial la evaluación de las pruebas de sensibilidad antimicótica para llevar a cabo un tratamiento antifúngico dirigido. Está justificado iniciar el tratamiento antimicótico mientras se lleva a cabo una evaluación diagnóstica (Tabla 9). La duración del tratamiento antimicótico de la API no está bien definida. En la monitorización terapéutica se tendrán en cuenta los signos y síntomas clínicos y técnicas de imagen, generalmente la TC. La detección precoz y la evaluación seriada de la antigenemia de galactomanano puede facilitar la monitorización terapéutica. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la resolución de la antigenemia de galactomanano a una concentración normal no es suficiente como criterio único para la suspensión del tratamiento antimicótico.

Otras opciones terapéuticas a valorar individualmente en cada enfermo según indicaciones específicas son las siguientes:

- Empleo de factores estimulantes de colonias.
- Transfusiones de granulocitos.
- Control adecuado del tratamiento inmunosupresor.
- Manejo de la hemoptisis.
- Tratamiento quirúrgico.

## ASPERGILOSIS TRAQUEOBRONQUIAL

El espectro de esta enfermedad abarca desde colonización, bronquitis, traqueobronquitis obstructiva y traqueobronquitis ulcerosa hasta traqueobronquitis pseudomembranosa. Esta entidad se ha descrito en enfermos sometidos a trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TCMH), linfomas, leucemia aguda, infección por VIH y en enfermos afectados de FQ. Los enfermos con trasplante pulmonar o cardiopulmonar también tienen alto riesgo de presentar una aspergilosis traqueobronquial en el lugar de la anastomosis entre la tráquea del receptor y la tráquea del donante, o en la unión del bronquio principal (16,57).

## CLÍNICA

Cursa como un síndrome obstructivo bronquial con tos, sibilancias y disnea. En ocasiones la expectoración consiste en la eliminación de auténticos moldes bronquiales que proporcionan cultivos puros de hongos.

## DIAGNÓSTICO

### Técnicas de imagen

Rx de tórax/TC de tórax: en sus etapas iniciales generalmente no es fácil identificar infiltrados pulmonares. La TC de tórax identifica mejor la falta de progresión en el resto del árbol pulmonar.



## Broncoscopia

Es fundamental para realizar un diagnóstico precoz. Suele ser diagnóstica, al poner de manifiesto dos hallazgos importantes: por un lado, se observa la presencia de un material gelatinoso, de color marrón-rojizo, con abundantes hongos tipificados mediante cultivo y, por otro lado, no se evidencia invasión de la pared bronquial mediante biopsia (16,52).

Tabla 9 Tratamiento de la aspergilosis		
Tratamiento		
Aspergilosis	De elección	Alternativo
Aspergilosis pulmonar invasiva	Voriconazol (6 mg/kg i.v. cada 12 h durante 1 día, seguido de 4 mg/Kg i.v. cada 12 h; la dosis oral es 200 mg cada 12 h)	L-AMB* (3-5 mg/kg/día i.v.), ABLC** 5/mg/kg/día i.v.), caspofungina (70 mg i.v. día 1 y 50 mg/día i.v. en adelante), micafungina (100-150 mg/día i.v.; dosis sin establecer), posaconazol (200 mg QID*** inicialmente, luego 400 mg BID**** vía oral después de que la enfermedad se estabilice), itraconazol (la posología depende de la formulación)
Aspergilosis traqueobronquial	Similar a la API	Similar a la API
Aspergilosis pulmonar necrotizante crónica	Similar a la API	Similar a la API
Aspergiloma	Ni tratamiento ni intervención quirúrgica	Itraconazol o voriconazol; similar a la API
Aspergilosis pulmonar cavitaria crónica	Itraconazol o voriconazol	Similar a la API
Tratamiento antimicótico empírico y presintomático	Para el tratamiento antimicótico empírico, L-AMB (3 mg/kg/día i.v.), caspofungina (70 mg/día 1 i.v. y 50 mg/día i.v. en adelante), itraconazol (200 mg por día i.v. o 200 mg BID), voriconazol (6 mg/kg i.v. cada 12 h durante 1 día, seguido de 3 mg/kg i.v. cada 12 h; la dosis oral es 200 mg cada 12 h)	
Profilaxis contra aspergilosis invasiva	Posaconazol (200 mg cada 8 h vía oral)  No está determinada la dosificación en pacientes pediátricos	Itraconazol i.v. (200 mg cada 12 h durante 2 días, luego 200 mg cada 24 h) o itraconazol oral (200 mg cada 12 h)  Micafungina i.v. >40 kg: 50 mg/día; ≤40 kg: 1 mg/kg/día No establecidas las dosis óptimas para la aspergilosis

AMB: anfotericina B \* L-AMB: anfotericina B liposomal \*\* ABLC: complejo lipídico de AMB \*\*\* QID: cuatro veces al día \*\*\*\* BID: dos veces al día.  
Modificado de Ref. 16.

## TRATAMIENTO

Está referido en la Tabla 9 (16,52). Es fundamental un tratamiento precoz para prevenir riesgos potencialmente graves y conseguir los siguientes objetivos:

- Lograr la resolución de las lesiones traqueobronquiales ulceradas en los enfermos con trasplante pulmonar.
- Prevenir la ruptura anastomótica.
- Impedir la pérdida del pulmón trasplantado.

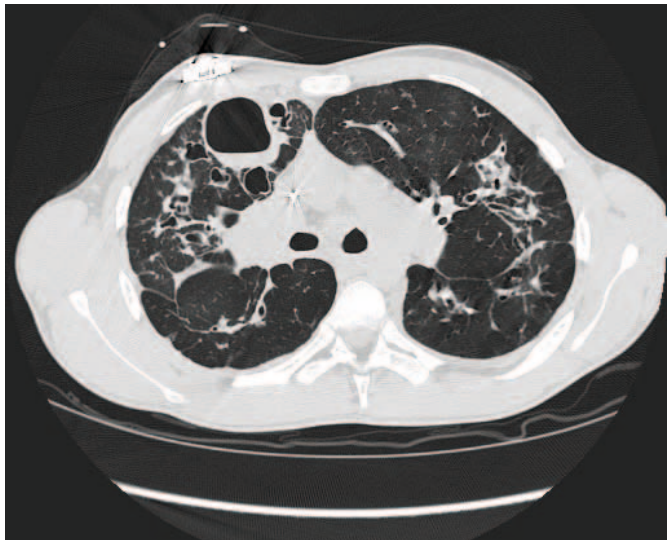
Es muy importante también, siempre que sea posible, la reducción del tratamiento inmunosupresor.

## ASPERGILOSIS PULMONAR CRÓNICA

La ABPA y la aspergilosis invasiva tienen criterios bien definidos; sin embargo, las formas crónicas presentan un rango amplio de presentaciones clínicas y hallazgos histopatológicos. En la aspergilosis pulmonar crónica (APC),

la forma denominada actualmente como aspergilosis pulmonar necrotizante crónica (APNC) o semiinvasiva (Fig. 3) fue anteriormente conocida como API subaguda, y se ha definido como una inflamación y destrucción lentamente progresiva del pulmón, atribuible al *Aspergillus*, en enfermos que tienen una enfermedad pulmonar de base y grados medios de inmunosupresión, y que no precisa que haya una cavidad preexistente.

La aspergilosis pulmonar crónica cavitaria (APCC) se define actualmente como la presencia de cavidades múltiples, que pueden contener o no un aspergiloma, asociada con síntomas pulmonares y sistémicos y aumento de los marcadores inflamatorios (16). La distinción entre la APNC y la APCC es el período de tiempo prolongado y la predisposición genética que se describe en la APCC, en la cual también existen defectos en la inmunidad innata. Distinguir la APNC de la APCC puede resultar difícil debido al solapamiento de ambas entidades (15, 16, 58).

**FIGURA 3**

FQ y Aspergilosis semiinvasiva. TCAR de tórax. Corte axial con ventana de pulmón. Bronquiectasias quísticas con nivel hidroaéreo en su interior.

## FISIOPATOLOGÍA

Los defectos de la inmunidad innata pueden predisponer a la APC. Polimorfismos en la unión manosa-lectina, proteína A del surfactante (SP-A) y receptores *toll-like*, se han asociado a la APCC (15,59). También influyen los grados bajos o moderados de inmunosupresión, y las enfermedades pulmonares crónicas de base. La APC también se ha asociado con las complicaciones de infecciones previas por *Mycobacterium avium complex* e infección por *Cryptococcus*.

## CLÍNICA

El curso clínico de la APC es menos dramático y menos indolente que el de la API. La sintomatología es inespecífica: fiebre, tos, expectoración crónica, hemoptisis y pérdida de peso. Con menor frecuencia, dolor torácico y disnea. La clínica y la destrucción pulmonar pueden evolucionar durante meses o años. No tienen invasión vascular ni diseminación hematológica a otros órganos. La APCC también puede evolucionar a fibrosis pulmonar en algunos enfermos.

## DIAGNÓSTICO

En la radiografía de tórax lo más frecuente es apreciar infiltrados fibrocavitarios en lóbulos superiores o segmentos apicales de lóbulos inferiores, pudiendo también observarse cavitaciones, nódulos y engrosamientos pleurales. A medida que progresa la cavitación se puede apreciar el signo del "halo creciente" y más adelante, en el 50% de los casos es posible encontrar la formación de aspergilomas asociados a la aspergilosis crónica necrotizante, siendo también frecuente el engrosamiento de la pleura adyacente. Los anticuerpos IgG específicos y las reacciones inmediatas con tests cutáneos, son positivos en más del 90% de los enfermos.

Es importante, siempre que sea posible, la confirmación diagnóstica con la evidencia histológica de la invasión tisular y el aislamiento del hongo mediante cultivo en esputo y/o BAL. Sin embargo, las biopsias, tanto quirúrgicas como transbronquiales, tienen un rendimiento pobre. Es posible por tanto llevar a cabo el diagnóstico cuando existe: clínica compatible, radiología sugestiva, cultivos positivos para *Aspergillus* y, obviamente, excluyendo también otros diagnósticos alternativos por sintomatología compatible.

## TRATAMIENTO

Se detalla en las Tablas 9 y 10.

Se dispone también de otras opciones terapéuticas, individualizando a cada enfermo (15,16): antifúngicos, interferón gamma (INF-gamma) y tratamiento quirúrgico. Cada uno de estos tratamientos tiene sus consideraciones específicas. El pronóstico a largo plazo es incierto.

**Tabla 10** Indicaciones del tratamiento quirúrgico de la aspergilosis invasiva

Aspergilosis	Procedimiento quirúrgico
Hemoptisis persistente desde una lesión cavitaria única	Resección de la cavidad
Lesión pulmonar cercana a los grandes vasos o al pericardio	Resección de lesión pulmonar
Invasión de la pared torácica desde una lesión pulmonar contigua	Resección de lesión pulmonar
Empiema por <i>Aspergillus</i>	Colocación de sonda pleural
Catéteres vasculares y prótesis infectados	Extracción de catéteres y prótesis

Las indicaciones dependen de múltiples variables: criterio quirúrgico, gravedad de la lesión, situación clínica del paciente y su capacidad para tolerar el procedimiento quirúrgico. Modificado de Ref. 16.

## ASPERGILOMA

El aspergiloma se define por la presencia de una “bola fúngica” dentro de una cavidad pulmonar o vía aérea dilatada preexistentes. Histológicamente los aspergilomas están compuestos de masas de micelios, septos de hifas, células inflamatorias, fibrina, moco, detritus celulares y otros productos sanguíneos. Su etiología fúngica más frecuente es la especie *Aspergillus*, fundamentalmente *Aspergillus fumigatus*, aunque puede ser producido también por diferentes hongos como zigomicetos o *Fusarium*, entre otros. Es la manifestación más común y mejor conocida de la aspergilosis pulmonar (50%). Su incidencia es desconocida. El factor predisponente más habitual es el antecedente previo de una cavidad residual en el contexto de diversas patologías pulmonares, como: tuberculosis (70%-80%), bronquiectasias, quistes bronquiales, bullas, neoplasias, infartos pulmonares, enfisema, sarcoidosis, espondilitis anquilosante y otras infecciones previas (15, 52, 60). El dato patológico fundamental es que generalmente el hongo no invade el parénquima pulmonar circundante o los vasos sanguíneos, aunque hay escasísimas excepciones en este sentido. Inicialmente, los aspergilomas se clasificaron en simples y complejos, si bien guías recientes los distinguen entre aspergiloma simple y APCC (16). Los aspergilomas simples están incluidos en quistes de paredes finas, rodeados de parénquima pulmonar en general normal, o con escasa afectación, mientras que en el caso de la APCC las paredes de las cavidades son gruesas, existen múltiples cavidades y el parénquima pulmonar circundante es anormal o con cambios crónicos fácilmente identificables.

## CLÍNICA

Algunos aspergilomas son asintomáticos y pueden permanecer presentes durante años sin causar síntomas. Generalmente se descubren como hallazgo casual al realizar técnicas de imagen por otros motivos, o en el contexto del estudio de una hemoptisis. Esta hemoptisis suele ser leve o moderada, pero también puede ser grave o de riesgo vital. El origen del sangrado está en los vasos bronquiales. La mortalidad asociada a la misma oscila entre 2% y 14%. Otros síntomas asociados son menos específicos y pueden ser debidos también a enfermedades pulmonares de base; entre ellos están tos crónica, disnea, sibilancias, dolor torácico, acropaquias, malestar general y pérdida de peso. Con poca frecuencia se produce fiebre, y cuando esta existe suele deberse a infecciones bacterianas secundarias asociadas.

## CURSO CLÍNICO

En la mayoría de los casos la lesión permanece estable, pero en un 10% puede disminuir de tamaño o incluso resolverse espontáneamente sin tratamiento. Raras veces aumenta de tamaño. Existen factores de riesgo

asociados con peor pronóstico, y entre ellos destacan: aumento de tamaño del aspergiloma, enfermedad de base grave, hemoptisis grave, inmunosupresión (incluyendo tratamiento corticoideo), infección por VIH, neutropenia, sarcoidosis e incremento en los títulos de IgG específica frente a *Aspergillus*. La mortalidad del aspergiloma es del 5%-6% por año (15).

## DIAGNÓSTICO

Se dispone de las siguientes herramientas diagnósticas (15, 16, 52, 60):

### Técnicas de imagen

**Rx de tórax:** imagen cavitada “con una masa en su interior”, generalmente localizada en lóbulos superiores. Signo de la semiluna aérea en la periferia de la cavidad. Engrosamiento de la pleura adyacente.

**TC de tórax:** lesión cavitada con masa redonda, sólida y móvil, en su interior (Fig. 4). Signo de la semiluna aérea en la periferia de la cavidad. La pleura cercana suele estar engrosada, siendo este un signo muy característico. Con frecuencia, aunque no siempre, es posible objetivar el movimiento de “la bola fúngica” en el interior de la cavidad, con los cambios de posición del enfermo.

**Resonancia magnética nuclear (RMN):** en ocasiones es necesaria para identificar mejor la lesión.

### Cultivo de esputo

Es negativo para *Aspergillus* en el 50% de los casos.

### Anticuerpos IgG específicos (precipitinas) frente a *Aspergillus*

Se pueden realizar en suero, BAL o cultivo de esputo, siendo positivos en casi todos los casos, aunque pueden existir falsos negativos en aquellos en los que el aspergiloma sea debido a especies diferentes al *Aspergillus fumigatus* o en enfermos en tratamiento con corticoides. En casos de resolución espontánea del aspergiloma, las precipitinas se negativizan en los meses siguientes, positiviéndose de nuevo si se produce recaída.

### Pruebas cutáneas con reactividad inmediata

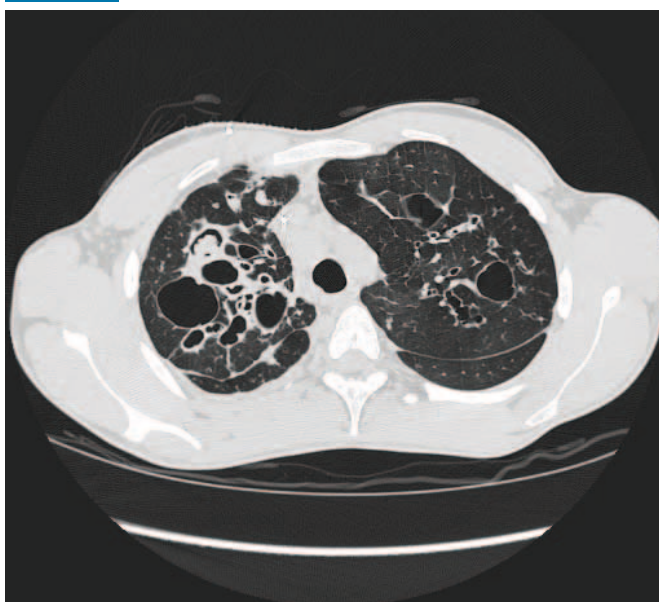
Son de poca ayuda ya que son positivas en una minoría de los enfermos.

## TRATAMIENTO

Está descrito en las Tablas 9 y 10.

Como consideraciones generales hay que tener en cuenta que los fármacos antifúngicos no son capaces de alcanzar concentraciones eficaces en el interior de las cavidades, ni en administraciones por vía inhalatoria, endoscópica o intracavitaria (52, 60). En hemoptisis leves y moderadas se recomienda: reposo en cama, oxigenoterapia, antitusivos y drenaje postural.

FIGURA 4



FQ, Aspergilosis semiinvasiva y aspergiloma. TCAR de tórax. Corte axial con ventana de pulmón. Bronquiectasias quísticas en ambos lóbulos superiores. En el lóbulo superior derecho se observa en el interior de una de las bronquiectasias, un nódulo sólido compatible con aspergiloma, que se confirmó microbiológicamente.

## Embolización de las arterias bronquiales

Las técnicas de embolización intraarterial están indicadas en hemoptisis grave. Se recomiendan como terapia temporal para estabilizar a los enfermos, previa a tratamientos más definitivos, entre ellos la cirugía (15, 16, 52, 60).

## Tratamiento quirúrgico

Se han utilizado múltiples procedimientos quirúrgicos, que incluyen segmentectomía, cavernostomía, lobectomía y neumonectomía. Debido a las dificultades técnicas no se considera un tratamiento de primera línea; tiene una elevada morbimortalidad, con mortalidad del 7%-23%, relacionada con la enfermedad de base. Son frecuentes las siguientes complicaciones postoperatorias: fístula broncopleural, hemotórax, aspergilosis en el espacio pleural, infección de la herida, quilotórax y fallo respiratorio. Por todo lo descrito, se reserva la indicación quirúrgica para enfermos cuidadosamente seleccionados y con bajo riesgo quirúrgico, en hemoptisis masivas y en enfermos con reserva cardiopulmonar aceptable. Los candidatos óptimos para la resección quirúrgica son los afectados de un aspergiloma simple (15, 16, 52).

## BIBLIOGRAFÍA

- Barben JU, Ditchfield M, Carlin JB, Robertson CF, Robinson PJ, Olinsky A. Major hemoptysis in children with cystic fibrosis: a 20-year retrospective study. *J Cyst Fibros*. 2003;2(3):105-11.
- Flume PA, Yankaskas JR, Ebeling M, Hulsey T, Clark LL. Massive hemoptysis in cystic fibrosis. *Chest*. 2005;128(2):729-38.
- Prados C, Máiz L, Antelo C, Baranda F, Blázquez J, Borro JM, et al. Fibrosis quística: consenso sobre el tratamiento del neumotórax y de la hemoptisis masiva y sobre las indicaciones del trasplante pulmonar. *Arch Bronconeumol*. 2000;36:411-6.
- 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(3):298-306.
- Antonelli M, Midulla F, Tancredi G, Salvatori FM, Bonci E, Cimino G, et al. Bronchial artery embolization for the management of non-massive hemoptysis in cystic fibrosis. *Chest*. 2002;121(3):796-801.
- Flume PA, Strange C, Ye X, Ebeling M, Hulsey T, Clark LL. Pneumothorax in cystic fibrosis. *Chest*. 2005;128(2):720-8.
- Máiz L, Baranda F, Coll R, Prados C, Vendrell M, Escribano A, et al. Normativa del diagnóstico y el tratamiento de la afección respiratoria en la fibrosis quística. *Arch Bronconeumol*. 2001;37:316-24.
- Baumann MH, Strange C, Heffner JE, Light R, Kirby TJ, Klein J, et al. Management of spontaneous pneumothorax: an American College of Chest Physicians Delphi Consensus Statement. *Chest*. 2001;119(2):590-602.
- Noyes BE, Orenstein DM. Treatment of pneumothorax in the era of transplantation for cystic fibrosis. *Chest*. 1992;101(5):1187-8.
- Schidlow DV, Taussig LM, Knowles MR. Cystic Fibrosis Foundation consensus conference report on pulmonary complications of cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 1993;15(3):187-98.
- Ramsey BW. Management of pulmonary disease in patients with Cystic Fibrosis. *N Engl J Med*. 1996;335(3):179-88.
- Máiz L, Antelo C, Baquero F, Cobos N, Morales P, Pérez-Frías J, et al. Consenso sobre determinados aspectos de la patología pulmonar en pacientes con fibrosis quística. *Arch Bronconeumol*. 1999;35:339-44.
- Flume PA. Pulmonary complications of cystic fibrosis. *Respir Care*. 2009;54(5):618-27.
- Maggiolo J, Rubilar L, Kogan R, Girardi G. Aspergilosis broncopulmonar alérgica en pediatría. *Neumol Pediatr*. 2009;4:43-50. Disponible en: <http://www.neumología-pediátrica.cl>.
- Riscili BP, Wood KL. Noninvasive pulmonary aspergillus infections. *Clin Chest Med*. 2009;30(2):315-35.
- Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008;46(3):327-60.
- Barnes PD, Marr KA. Aspergillosis: spectrum of disease, diagnosis, and treatment. *Infect Dis Clin North Am*. 2006;20(3):545-61.
- Stevens DA, Moss RB, Kurup VP, Knutsen AP, Greenberger P, Judson MA, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. State of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. *Clin Infect Dis*. 2003;37 Suppl 3:S225-64.
- Salcedo Posadas A, Girón Moreno R, Beltrán Bengoechea B, Sequeiros González A. Manifestaciones respiratorias de la fibrosis quística. En: Cobos N, Pérez-Yarza EG (Eds). *Tratado de Neumología Infantil*. 2ª Edición. Madrid: Editorial Ergón; 2009. p. 809-33.
- de Almeida MB, Bussamra MH, Rodrigues JC. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in pediatric cystic fibrosis patients. *Paediatr Respir Rev*. 2006;7(1):67-72.
- Knutsen AP, Amin RS, Temprano J, Wilmot RW. Hypersensitivity pneumonitis and eosinophilic pulmonary diseases. En: Chernick V, Boat TF, Wilmot RW, Bush A, editors. *Kendig's disorders of the respiratory tract in children*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006. p. 686-704.
- UK CF Database. Cystic Fibrosis Trust. Annual Data Report 2004. <http://www.cftrust.org.uk/aboutcf/publications/cfregistryreports/AnnualReport2004.pdf>
- Mastella G, Rainisio M, Harms HK, Hodson ME, Koch C, Navarro J, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. A European epidemiological study. *Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis*. *Eur Respir J*. 2000;16(3):464-71.
- Geller DE, Kaplowitz H, Light MJ, Colin AA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: reported prevalence, regional distribution, and patient characteristics. Scientific Advisory Group, Investigators, and Coordinators of the Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis. *Chest*. 1999;116(3):639-46.
- Antunes J, Fernandes A, Miguel Borrego L, Leiria-Pinto P, Cavaco J. Cystic fibrosis, atopy, asthma and ABPA. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2010;38(5):278-84.
- Ritz N, Ammann RA, Casaulta Aebischer C, Schoeni-Affolter F, Schoeni MH. Risk factors for allergic bronchopulmonary aspergillosis and sensitisation to *Aspergillus fumigatus* in patients with cystic fibrosis. *Eur J Pediatr*. 2005;164(9):577-82.
- Virgin CH, Bush RK. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: a US perspective. *Curr Opin Pulm Med*. 2007;13(1):67-71.
- Thia L, Balfour Lynn I. Diagnosing allergic bronchopulmonary aspergillosis in children with cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*. 2009;10(1):37-42.
- Jubin V, Ranque S, Stremier Le bel N, Sarles J, Dubus JC. Risk factors to *Aspergillus* colonization and allergic bronchopulmonary aspergillosis in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2010;45(8):764-71.
- Casaulta C, Flückiger S, Cramer R, Blaser K, Schoeni MH. Time course of antibody response to recombinant *Aspergillus fumigatus* antigens in cystic fibrosis with and without ABPA. *Pediatr Allergy Immunol*. 2005;16(3):217-25.
- Cramer R, Blaser K. Allergy and immunity to fungal infections and colonization. *Eur Respir J*. 2002;19(1):151-7.

32. Chauhan B, Santiago L, Hutcheson PS, Schwartz HJ, Spitznagel E, Castro M, et al. Evidence for the involvement of two different MHC class II regions in susceptibility or protection in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106(4):723-9.
33. Khan S, McClellan JS, Knutsen AP. Increased sensitivity to IL-4 in patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Int Arch Allergy Immunol.* 2000;123(4):319-26.
34. Knutsen AP, Hutchinson PS, Albers GM, Consolino J, Smick J, Kurup VP. Increased sensitivity to IL-4 in cystic fibrosis patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Allergy.* 2004;59(1):81-7.
35. Knutsen AP, Kariuki B, Consolino JD, Warrior MR. IL-4 alpha chain receptor (IL-4 Ralpha) polymorphisms in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Clin Mol Allergy.* 2006;4:3-12.
36. Brouard J, Knauer N, Boelle PY, Corvol H, Henrion Caude A, Flamant C, et al. Influence of interleukin-10 on *Aspergillus fumigatus* infection in patient with cystic fibrosis. *J Infect Dis.* 2005;191(11):1988-91.
37. Khan AN, Jones C, MacDonald S. Bronchopulmonary aspergillosis: A Review. *Curr Probl Diagn Radiol.* 2003;32(4):156-68.
38. Knutsen AP, Hutcheson PS, Slavin RG, Kurup VP. IgE antibody to *Aspergillus fumigatus* recombinant allergens in cystic fibrosis patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Allergy.* 2004;59(2):198-203.
39. Gerner Y, Tirouvanziam R, Dunn CE, Everson C, Davis ZA, Herzenberg LA, et al. Basophil CD 203c as a potential clinically relevant biomarker in cystic fibrosis and allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Cyst Fibros.* 2011;10(Suppl 1):S46.
40. Kraemer R, Delosea N, Ballinari P, Gallati S, Cramer R. Effect of allergic bronchopulmonary aspergillosis on lung function in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(11):1211-20.
41. Greenberger PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. In: Stevens DA, Moss RB, Kurup VP, editors. *Middleton's allergy: Principles and practice* 6th ed. Philadelphia, PA: Mosby; 2003. p. 1353-71.
42. Thomson JM, Wesley A, Byrnes CA, Nixon GM. Pulse intravenous methylprednisolone for resistant allergic bronchopulmonary aspergillosis in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2006;41(2):164-70.
43. Hilliard T, Edwards S, Buchdahl R, Francis J, Rosenthal M, Balfour-Lynn I, et al. Voriconazole therapy in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2005;4(4):215-20.
44. Neglén P, Mared L. Comparison between voriconazole and posaconazole in treatment of aspergillus infections in cystic fibrosis (CF) patients. *J Cyst Fibros.* 2011;10 (suppl 1):S 29.
45. Van der Ent CK, Hoekstra H, Rijkers GT. Successful treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis with recombinant anti-IgE antibody. *Thorax.* 2007;62(3):276-7.
46. Zirbes JM, Milla CE. Steroid - sparing effect of omalizumab for allergic bronchopulmonary aspergillosis and cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2008;43(6):607-10.
47. Kanu A, Patel K. Treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) in CF with anti-IgE-antibody (omalizumab). *Pediatr Pulmonol.* 2008;43(12):1249-51.
48. Laoudi Y, Paolini JB, Grimfed A, Just J. Nebulized corticosteroid and amphotericin B: an alternative treatment for ABPA?. *Eur Respir J.* 2008;31(4):908-9.
49. Proesmans M, Vermeulen F, Vreys M, De Boeck K. Use of nebulized amphotericin B in the treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. *Int J Pediatr.* 2010;2010:376287.
50. Hayes J, Murphy B, Lunch JE, Feola DJ. Aerosolized amphotericin for the treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Pediatr Pulmonol.* 2010;45(11):1145-8.
51. Gambazza S, Zuffo S, Innocenti D, Ferrari B, Braggion C. CPAP for atelectasis in bronchopulmonary aspergillosis. *J Cyst Fibros.* 2011;10[supl 1]:S101.
52. Hernández Borje J, Gutierrez Lara JA, Marín Torrado JA. Enfermedad por micobacterias ambientales. Micosis pulmonares. *Aspergilosis.* En: Soto Campos JG editor. *Manual de diagnóstico y terapéutica en Neumología.* Sevilla: Editorial Ergón; 2010. p. 555-79.
53. Ascioğlu S, Rex JH, de Pauw B, Bennett JE, Bille J, Crokaert F, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis.* 2002;34(1):7-14.
54. Musher B, Fredricks D, Leisenring W, Balajee SA, Smith C, Marr KA. *Aspergillus galactomannan* enzyme immunoassay and quantitative PCR for diagnosis of invasive aspergillosis with bronchoalveolar lavage fluid. *J Clin Microbiol.* 2004;42:5517-22.
55. Pickering JW, Sant HW, Bowles CA, Roberts WL, Woods GL. Evaluation of a (1-3)-beta-D-glucan assay for diagnosis of invasive fungal infections. *J Clin Microbiol.* 2005;45:5957-62.
56. Donnelly JP. Polymerase chain reaction for diagnosing invasive aspergillosis: getting closer but still a ways to go. *Clin Infect Dis.* 2006;42(4):487-9.
57. Singh N, Husain S. *Aspergillus* infections after lung transplantation: clinical differences in type of transplant and implications for management. *J Heart Lung Transplant.* 2003;22(3):258-66.
58. Denning DW. Chronic forms of pulmonary aspergillosis. *Clin Microbiol Infect.* 2001;7 Suppl 2:25-31.
59. Vaid M, Kaur S, Sambatakou H, Madan T, Denning DW, Sarma PU. Distinct alleles of mannose-binding lectin (MBL) and surfactant proteins A (SP-A) in patients with chronic cavity pulmonary aspergillosis and allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Clin Chem Lab Med.* 2007;45(2):183-6.
60. Soubani AO, Chandrasekar PH. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Chest.* 2002;121(6):1988-99.



## Capítulo 17

# TERAPIA INHALADA

### Rosa M<sup>a</sup> Girón Moreno

Servicio de Neumología. Instituto La Princesa de Investigación Sanitaria  
Unidad de Fibrosis Quística Interhospitalaria Hospital Infantil Universitario  
Niño Jesús-Hospital General Universitario Gregorio Marañón-Hospital  
Universitario La Princesa. Madrid

### M. Carmen Antelo Landeira

Unidad de Fibrosis Quística. Hospital Universitario La Paz. Madrid

## ANTECEDENTES HISTÓRICOS

La vía inhalada fue utilizada por las más antiguas civilizaciones en Oriente Medio, India y China en el tratamiento de las enfermedades respiratorias, siendo empleada también por Hipócrates y Galeno. Los primeros datos sobre el uso de inhalaciones como tratamiento de síntomas respiratorios aparecen en el papiro de Ebers (1500 años antes de Cristo), donde se especifica el uso de resina, mirra y pulpa de dátiles colocados sobre piedras calentadas al fuego, mediante inhalación con cañas de los vapores obtenidos con el fin de calmar la tos (1).

Tuvo que transcurrir mucho tiempo antes de que reapareciesen nuevas referencias a la terapia inhalada en el *Liber Medicinalis Almansoris* (siglo IX) de un famoso médico árabe de origen persa gran conocedor de la obra de Galeno, sobre tratamiento de la tuberculosis con vapores de oropimente mezclado con mirra y otras sustancias aromáticas.

En el siglo XVIII ya se utilizaban aparatos de inhalación muy sencillos para administrar antisépticos inhalados para el tratamiento de la tuberculosis; posteriormente estos aparatos funcionaron principalmente con vapor, y ya en el siglo XIX se usaban bombas mecánicas para generar el flujo de gas para la nebulización, siendo desplazadas en los años 30 por compresores eléctricos. Los nebulizadores ultrasónicos fueron introducidos en los años 60 (1).

La terapia antibiótica inhalada ha estado prácticamente abandonada hasta el año 1981 en que, tras las experiencias llevadas a cabo con antibióticos inhalados por la Dra. Hodson del Hospital Royal Brompton de Londres en pacientes con Fibrosis Quística (FQ), se comenzó a utilizar con una mayor frecuencia. En el momento actual existe un gran desarrollo de los equipos de aerosolización que mejoran claramente su utilización y beneficio para los pacientes que lo precisan (2).



## CONCEPTOS GENERALES

La aerosolterapia es una modalidad de tratamiento que se basa en la administración de sustancias en forma de aerosol por vía inhalatoria. Un aerosol es una suspensión estable de partículas sólidas o líquidas en aire u otro gas, como el oxígeno. Los inhaladores son aparatos utilizados para generar aerosoles desde partículas sólidas susceptibles de ser inhaladas, y los nebulizadores son los dispositivos encargados de generar aerosoles desde partículas líquidas de un tamaño adecuado para que puedan ser inhaladas en el tracto respiratorio inferior. El proceso por el cual un líquido se convierte en aerosol y se deposita directamente en el tracto respiratorio se denomina nebulización, con lo que pueden alcanzarse concentraciones altas en el árbol bronquial y lecho pulmonar con menores efectos secundarios que si se utilizase la vía sistémica. Sin embargo, el rendimiento, valorado exclusivamente en términos de depósito pulmonar, es escaso, ya que aproximadamente solo un 10-20% de la medicación se deposita en el pulmón, incluso con los mejores nebulizadores disponibles (3).

## FACTORES QUE INFLUYEN EN LA NEBULIZACIÓN

Con el fin de comprender claramente la aplicación de los aerosoles, es conveniente explicar algunos términos básicos acerca de la actividad física de las partículas y analizar los factores que influyen en el depósito pulmonar, tanto los dependientes del propio sujeto como los relacionados con el propio nebulizador o aerosol (4).

### FACTORES DEPENDIENTES DEL AEROSOL

La estabilidad de un aerosol es la capacidad de las partículas de permanecer en suspensión durante períodos prolongados de tiempo. La penetración es la profundidad a la que penetran las partículas en la vía aérea y va a estar relacionada con el tamaño de las mismas, depositándose más profundamente en el tracto respiratorio cuanto más pequeño sea su diámetro. La deposición consiste en el sedimento del aerosol en ciertas zonas del aparato respiratorio, y el aclaramiento consiste en la retirada de las partículas inhaladas del aparato respiratorio. Tanto la penetración como la deposición y la retención del aerosol obedecen a unas leyes físicas relacionadas con el tamaño de las partículas, la gravedad, la cinética de las moléculas del gas, la impactación por inercia, la naturaleza física de la partícula y el patrón ventilatorio (5,6).

El índice de deposición depende de la fuerza ejercida por la gravedad sobre la masa de la partícula o la combinación de su densidad y tamaño. De esta forma, la velocidad de deposición de una partícula sería el producto de la densidad por el cuadrado de su diámetro. El depósito de las partículas del aerosol menores de  $0,1\ \mu\text{m}$  es prácticamente nulo y sucede por difusión; y sigue el fenómeno denominado movimiento browniano; al ser un aerosol compuesto prácticamente por moléculas que se mueven a gran velocidad en trayectos muy cortos, la efectividad es muy variable y dependiente del tiempo, distancia recorrida y coeficiente de difusibilidad.

Las partículas mayores de  $8\ \mu\text{m}$  se depositan por inercia al cambiar bruscamente de dirección debido a las bifurcaciones bronquiales y cuando la fuerza de la inercia que se opone a cualquier cambio de dirección de la partícula no es lo suficientemente intensa. Además, la fricción del aire juega aquí también su papel al enfrentarse a la inercia. Este mecanismo se denomina impactación y sucede en las vías aéreas altas y vías de conducción de hasta  $2\ \text{mm}$  de diámetro donde existen flujos rápidos y cambiantes o zonas de flujo turbulento. El depósito por sedimentación gravitatoria va a ser dependiente del tiempo, y tiene lugar en las vías aéreas de conducción pequeñas, menores de  $2\ \text{mm}$  de diámetro y en los alveolos; se favorece con la respiración lenta y pausada con apneas más o menos prolongadas y sucede en las partículas entre  $2$  y  $8\ \mu\text{m}$  (7).

Las propiedades físico-químicas de las partículas van a ser un factor fundamental en la penetración y deposición de los aerosoles. El componente higroscópico, la solubilidad, la naturaleza química o el contorno de la partícula

pueden, en determinadas situaciones, favorecer o impedir una adecuada aerosolización, causa por la cual es imprescindible que tanto los laboratorios farmacéuticos como los fabricantes de sistemas de aerosolterapia estudien el comportamiento de cada fármaco con los distintos nebulizadores y compresores para conocer los diferentes problemas que pueden surgir y la mejor manera de intensificar la penetración y deposición de una determinada sustancia (8).

El parámetro físico más importante del aerosol es su diámetro aerodinámico, que es el producto de su diámetro y la raíz cuadrada de su densidad. El aerosol habitualmente contiene partículas de muy diferentes tamaños, y solo podremos conocer su comportamiento evaluando un valor global que nos explique sus propiedades físicas. Para ello, se utiliza la mediana del diámetro aerodinámico de la masa de partículas (MMAD) del aerosol, que indica que el 50% de la masa del aerosol está por debajo de ese valor y el 50% restante por encima. Se define como el diámetro alrededor del cual la masa total del aerosol está igualmente distribuida. La desviación estándar geométrica de la MMAD nos determinará la medida de la dispersión del diámetro de las partículas, donde influyen otros factores, como hemos comentado. Un aerosol con una desviación estándar de 1 está formado por partículas del mismo tamaño (aerosol heterodisperso si este valor es  $>1,2$  y monodisperso si  $<1,2$ ).

En general, las partículas de aerosol presentan un diámetro con un rango entre 0,005 y 50  $\mu\text{m}$ , aunque las más importantes desde el punto de vista clínico son el porcentaje de partículas entre 1 y 5  $\mu\text{m}$  (fracción respirable). Las partículas superiores a 100  $\mu\text{m}$  no pueden entrar en el aparato respiratorio; las comprendidas entre 8 y 100  $\mu\text{m}$  son atrapadas generalmente en las fosas nasales y resto de vías altas hasta la laringe, ya que al ser de gran tamaño tienen la suficiente inercia para causar impactación en la pared de la vía aérea cuando el flujo de aire cambia de dirección; las partículas de 2 a 8  $\mu\text{m}$  se depositan, sobre todo, por sedimentación en las vías aéreas proximales, conductos alveolares y alveolos como resultado de las fuerzas gravitacionales en zonas de bajo flujo; las de 5–8  $\mu\text{m}$  se localizan sobre todo en vías aéreas centrales y las de 2–5  $\mu\text{m}$  en bronquiolos respiratorios y alveolos; la mayor posibilidad para la deposición alveolar, habitualmente también por gravedad, es para las partículas entre 1 y 2  $\mu\text{m}$  de diámetro. Entre 0,25 y 1  $\mu\text{m}$  el depósito es prácticamente nulo, volviendo a incrementarse, a nivel alveolar, para las partículas por debajo de 0,25  $\mu\text{m}$ . El tamaño ideal de la partícula debe ser inferior a 5  $\mu\text{m}$  (2–5  $\mu\text{m}$ ), aunque en los niños y pacientes con obstrucción bronquial esta aseveración de que mejora la deposición del fármaco con estos valores puede no ser tan clara (Tabla 1).

**Tabla 1** Depósito de las partículas aerosolizadas en el aparato respiratorio según su tamaño

Tamaño de las partículas ( $\mu\text{m}$ )	Depósito	Eficacia	Seguridad
$> 5 \mu\text{m}$	Boca, tráquea, bronquios principales	No efecto terapéutico	Absorción por el tracto gastrointestinal Expulsadas por el aclaramiento mucociliar
1–5 $\mu\text{m}$ (partículas respirables)	Vías aéreas inferiores	Efecto terapéutico	Absorción desde el pulmón
$< 1 \mu\text{m}$	Alveolos	No efecto terapéutico	Exhaladas Eliminadas por los macrófagos

## FACTORES DEPENDIENTES DEL PACIENTE

El patrón ventilatorio de cada individuo va a influir sobremanera en la penetración, deposición y retención del aerosol. La efectividad del tratamiento inhalado va a ser directamente proporcional al volumen corriente e inversamente proporcional a la frecuencia respiratoria. Así, a mayor volumen inhalado, más periféricamente se distribuyen las partículas del aerosol. Sin embargo, un incremento de la frecuencia respiratoria y del flujo inspiratorio origina un aumento de la impactación por inercia, con el consecuente mayor depósito de partículas en las vías aéreas altas y bronquios principales. El patrón ventilatorio ideal consistiría en una respiración lenta y profunda, con apnea al final de la inspiración, permitiendo una mayor sedimentación gravitacional en las vías aéreas más periféricas.

La anatomía de la vía aérea y la patología pulmonar subyacente también pueden influir en la efectividad de la aerosolterapia. A mayor estrechez de vías aéreas (niños, patología obstructiva bronquial), se produce una menor deposición distal de aerosol. También, hay una menor llegada de aerosol a las vías periféricas cuando existe una vía aérea artificial (tubo endotraqueal). En la población pediátrica existen más problemas que en los adultos en la utilización y efectividad de la aerosolterapia debido a su anatomía con vías aéreas pequeñas, respiración nasal, falta de coordinación, frecuencia respiratoria elevada, tiempo inspiratorio corto y la mayor dificultad para coordinar la apnea en el momento de la inspiración. Parece que el llanto disminuiría el depósito del aerosol.

La adherencia del paciente al tratamiento es probablemente el factor más importante a considerar y se favorece si se acorta el tiempo de nebulización y el número de fármacos a nebulizar. Asimismo, la capacidad cognitiva del paciente o sus familiares es trascendental a la hora de prescribir terapia en aerosol, ya que se precisa realizar correctamente la preparación del fármaco, y el mantenimiento, limpieza y desinfección del nebulizador.

### FACTORES DEPENDIENTES DEL NEBULIZADOR

*Flujo del aire comprimido:* cuando se aumenta el flujo del aire comprimido en los nebulizadores tipo jet se consigue aumentar la producción de aerosol, reducir el tamaño de las partículas y disminuir el tiempo de nebulización. Por debajo de cierto nivel, la producción de aerosol es despreciable. El flujo de aire comprimido ideal depende del nebulizador y del medicamento que vamos a utilizar. Generalmente, se utilizan flujos entre 6 y 10 litros por minuto. Cuando utilizamos nebulizadores con efecto Venturi activo no es preciso utilizar compresores tan potentes (puede ser suficiente con 6 L/min). Por supuesto, en todo momento nos referimos a “flujo dinámico” y no “flujo estático” (9).

*Volumen de medicamento residual:* es el volumen de medicamento que queda en el nebulizador cuando se termina la nebulización. Depende de las características del nebulizador que hace que se adhiera más o menos medicamento a sus paredes. Es preferible utilizar nebulizadores con un volumen residual bajo. Hay que tener en cuenta que durante la nebulización, la medicación del nebulizador va concentrándose más por evaporación del líquido y al final de la nebulización el líquido residual tiene una concentración doble de la inicial. Por lo tanto, si comenzamos con un volumen de 4 mL y tenemos un volumen residual de 1 mL, solo habremos nebulizado un 50% del medicamento inicial.

*Volumen de llenado inicial o Volumen nominal:* cuanto mayor sea el volumen inicial menor será la concentración de fármaco que queda en el volumen residual, pero también será mayor el tiempo que necesitamos para nebulizarlo, lo que dificulta el cumplimiento del paciente con tratamiento crónico. Generalmente, se aconseja utilizar entre 2 y 4 mL de volumen inicial de suero fisiológico o solución salina isotónica, para conseguir soluciones lo más isotónicas posible y evitar en lo posible el broncoespasmo. En ocasiones, si el paciente no tolera la solución preparada solo con suero salino, puede emplearse agua destilada o una combinación de ambas, a fin de conseguir la solución que tolere mejor el enfermo. Con uno de los nuevos sistemas de nebulización se disminuye en gran manera el volumen de llenado inicial a nebulizar con la consiguiente disminución del tiempo de nebulización.

*Viscosidad de la solución a nebulizar:* las soluciones muy viscosas, como algunos antibióticos, se nebulizan más lentamente y requieren el uso de compresores más potentes. El calentamiento de estas soluciones reduce su viscosidad y disminuye el tiempo de nebulización.

*Temperatura de la solución:* la temperatura de la solución disminuye 10 grados o más durante la nebulización debido a la evaporación; esto hace que aumente la viscosidad reduciendo la producción de aerosol.

*Tiempo de nebulización:* se define como el tiempo que tarda el nebulizador en aerosolizar el fármaco hasta el volumen residual. Cuanto mayor sea el tiempo de nebulización peor será el cumplimiento del paciente. Se considera que

el cumplimiento empeora mucho cuando la nebulización dura más de 10 minutos. Con los nuevos nebulizadores de malla vibratoria se ha conseguido reducir mucho el tiempo utilizado en nebulizar un determinado fármaco.

*Respiración nasal:* la nariz actúa como filtro para las partículas nebulizadas, por lo tanto la deposición pulmonar disminuye mucho cuando el aerosol se respira por la nariz. Siempre que sea posible, es preferible que la inhalación se haga con una pieza bucal más que con una mascarilla, salvo en los niños muy pequeños o si deseamos un depósito a nivel nasal, como es el caso de las sinusitis.

## TIPO DE NEBULIZADORES

En la actualidad disponemos de tres tipos de sistemas de nebulización: los nebulizadores ultrasónicos, los nebulizadores "a chorro" o tipo jet y los nebulizadores de malla vibratoria (Tabla 2).

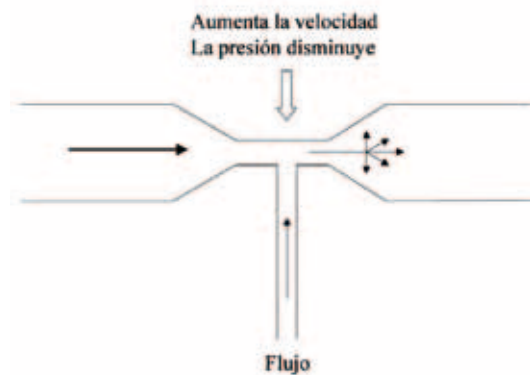
### NEBULIZADORES ULTRASÓNICOS

Los nebulizadores ultrasónicos funcionan con un cristal piezoeléctrico que vibra a una frecuencia elevada dentro del líquido a nebulizar. Las vibraciones ultrasónicas del cristal se transmiten a la superficie del líquido donde forman unas ondas; en la cresta de estas ondas se liberan partículas de líquido en forma de aerosol. Son más silenciosos y rápidos que los nebulizadores mecánicos, pero en la práctica se ha visto que son menos eficaces cuando se quiere nebulizar medicaciones en forma de suspensión, como los corticosteroides o la mayoría de los antibióticos, por lo que se desaconseja su utilización con este tipo de sustancias. Pueden ser utilizados, en cambio, para nebulizar soluciones como los broncodilatadores. Por lo tanto, en los pacientes con FQ en los que vamos a nebulizar fundamentalmente antibióticos y suspensiones como la rhDNasa debemos utilizar el resto de los nebulizadores (10).

### NEBULIZADORES TIPO JET

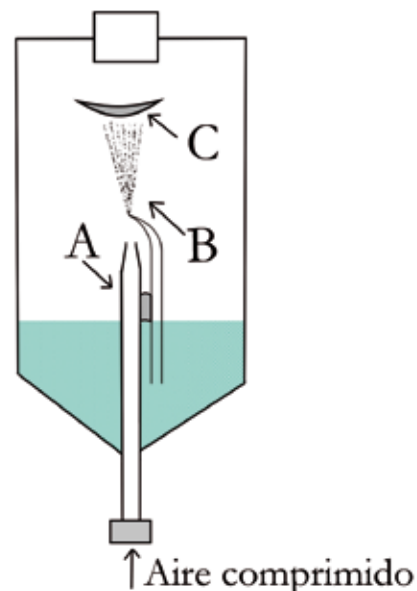
Estos sistemas de nebulización utilizan el principio de Bernoulli. Este científico demostró que cuando un fluido pasa por un punto de estrechamiento, la velocidad del flujo aumenta y se produce una caída de la presión entre el punto previo y el posterior al estrechamiento. Venturi utilizó este principio, colocando un tubo accesorio situado en la zona de estrechamiento para medir la caída de presión y así poder evaluar el flujo del fluido en este punto (Fig. 1). Este sistema es el que utilizan estos nebulizadores: el aire entra en la cámara del nebulizador a través de un tubo con un pequeño orificio (A); en ese punto se produce un aumento de la velocidad del aire y una caída de la presión que va a hacer que el líquido a nebulizar sea succionado hacia la zona de salida del aire (B),

FIGURA 1



El flujo de los fluidos de acuerdo a Bernoulli y Venturi.

FIGURA 2



Esquema de funcionamiento del nebulizador tipo jet convencional.

fraccionándose después en gotitas de varios tamaños por acción de la corriente de aire. Las gotas grandes caen de nuevo en el reservorio o son desviadas por un deflector (C), las gotas pequeñas se mueven con la corriente de aire fuera del nebulizador hacia el paciente formando una fina niebla con las características adecuadas para depositarse en el árbol respiratorio (Fig. 2) (11).

### Equipos de nebulización

Un equipo de nebulización consta de 2 partes, que son la fuente de aire u oxígeno a presión y la cámara de nebulización (nebulizador). Existen varios métodos para lograr una fuente de aire comprimido que haga funcionar a los nebulizadores. Los tres métodos más comunes son un compresor mecánico de aire con flujo fijo o ajustable, una bombona de aire u oxígeno comprimido y la toma de aire u oxígeno comprimido a partir de un sistema central. Evidentemente, el primer sistema es el más cómodo para utilizar en la casa del paciente, pues no requiere el mantenimiento que exige una bombona de aire u oxígeno comprimido. Para el tratamiento durante un proceso agudo de broncoespasmo o en una recaída del paciente con FQ, es preferible administrar la medicación con una fuente de oxígeno.

### Compresores mecánicos

Consisten en una bomba de presión accionada por un motor. Los compresores producen un flujo de aire que será mayor cuanto mayor sea la potencia del motor. Algunos son capaces de producir un flujo de aire suficiente pero, cuando conectamos el compresor al nebulizador, se produce un aumento de la resistencia y de la presión en el sistema que hace que disminuya el flujo de salida del nebulizador. Por lo tanto, la característica crucial del compresor es el "flujo dinámico" (el flujo real cuando está funcionando con el nebulizador conectado, medido a la salida del nebulizador) que es inevitablemente menor que el "flujo estático" (el que produce cuando trabaja libremente, medido a la salida del compresor). En la práctica, se necesita un compresor capaz de producir un flujo dinámico de 8-12 L/min si queremos nebulizar soluciones viscosas como antibióticos y corticosteroides. Para la nebulización de broncodilatadores, podemos utilizar compresores con flujos menores. Cuando utilizamos nebulizadores tipo jet con efecto Venturi activo podemos utilizar compresores con un flujo activo de tan solo 6 L/min incluso para nebulizar antibióticos o corticoides.

### Nebulizadores tipo jet

Los nebulizadores tipo jet (de chorro) son los más utilizados para administrar todo tipo de medicaciones por nebulización. Existen tres tipos principales: los nebulizadores tipo jet convencionales con débito constante, los nebulizadores tipo jet intermitentes y los nebulizadores tipo jet con efecto Venturi activo.

*Nebulizadores tipo jet convencionales con débito constante:* estos nebulizadores producen aerosol de forma continua, tanto durante la fase inspiratoria como durante la espiratoria, por lo tanto, existe una parte importante del aerosol generado que se pierde en el ambiente. Aunque pueden utilizarse con compresores poco potentes, sobre todo si se utilizan para nebulizar sustancias como los broncodilatadores, mejoran mucho su rendimiento cuando se utilizan con compresores de alto flujo (Pari Vios™, Pari Trek®, PRONEB® Ultra II); aproximadamente un 7% de la dosis nominal (la que ponemos en el nebulizador) se deposita en los pulmones y un 60-70% se pierde en el ambiente durante la fase espiratoria. Esta pérdida de medicación al ambiente no solo es un derroche, sobre todo cuando se utilizan medicamentos caros, sino que además puede perjudicar a las personas que están administrando la medicación al paciente (12).

*Nebulizadores tipo jet con efecto Venturi activo:* estos nebulizadores tienen un diseño que permite que con la inspiración del paciente penetre aire ambiental en la cámara de nebulización, de modo que este flujo de aire extra se suma al generado por el compresor, incrementándose así la producción de aerosol durante la inspiración. La relación entre la nebulización inspirada y la espirada es, pues, mucho más favorable con este sistema. Si se utiliza una boquilla o mascarilla cerradas, se evita el fenómeno de dilución del aerosol por el aire externo. Los nebulizadores Ventstream® (Respironics), Pari LC® Plus, Pari LC® Sprint y Pari LC® Star (Pari) (Fig. 3) disponen además de un

sistema de válvulas que hace que durante la espiración se cierre la válvula de salida de la cámara de nebulización, con lo que evita la pérdida de aerosol durante esta fase y que el aerosol espirado salga del nebulizador a través de una salida independiente, y así no se mezcla con el nuevo aerosol. El sistema Pari LC® Star produce un 78% de partículas respirables, a diferencia del Pari LC® Plus y Pari LC® Sprint que producen un 65% y 68% respectivamente, con lo que se consigue una penetración más distal del fármaco usado con este nebulizador. Estos nebulizadores tienen pues la ventaja de poder ser utilizados con compresores menos potentes (como el Portaneb®, o Pari TurboBOY®), que son más baratos que los compresores más potentes (13).

*Sistema de nebulización dosimétrico:* estos sistemas utilizan nebulizadores tipo jet convencionales o nebulizadores con efecto Venturi activo. Logran administrar el fármaco exclusivamente durante la fase inspiratoria. Disponen de un sensor de presión que hace que cuando el paciente realiza una inspiración, el aparato envía el

aire comprimido al nebulizador. Se denomina liberación adaptada del aerosol (AAD®). Este sistema permite, además, ajustar el tiempo que queremos que dure la nebulización (dependiendo del tiempo inspiratorio del paciente). La gran ventaja de este método es que permite un ahorro considerable de medicación, por lo que es especialmente interesante cuando utilizamos medicaciones costosas. Los primeros nebulizadores de este tipo fueron el sistema Optineb® (Air Liquide) que funcionaba con una botella de oxígeno que daba presión al nebulizador constituyendo una ventaja para pacientes graves al suministrarles O<sub>2</sub> durante la nebulización, aunque para el resto de pacientes constituía un inconveniente por lo poco manejable del dispositivo. Dicho sistema permitía ajustar el tiempo que duraba la nebulización y llevaba un contador que indicaba el número de inhalaciones que se daban al enfermo. El sistema Optineb-II® llevaba además una memoria donde quedaba registrado el cumplimiento del paciente.

Posteriormente, se diseñaron nebulizadores con tecnología AAD®; de primera generación, el sistema Halolite® que no necesitaba funcionar con bombona de O<sub>2</sub>, y una segunda generación, el sistema Prodose®, que a diferencia del anterior funcionaba con un disco AAD® de plástico, incluido en el lote de medicación, que contenía un microchip y una antena. Cuando se inserta el disco en el Prodose®, este indica la dosis, la frecuencia y el número de dosis, número de lote del fármaco y fecha de caducidad (14).

## NEBULIZADORES DE MALLA O DE MEMBRANA

Los nebulizadores más novedosos son los de malla o de membrana y han constituido una gran revolución en el campo de la aerosolterapia, por su reducido tamaño y la rapidez de nebulización. En los nebulizadores de malla el aerosol se genera al pasar el líquido a nebulizar por los agujeros de una malla. No necesitan compresor y son menos pesados y ruidosos que los jet. Además de funcionar con electricidad, pueden funcionar con pilas y con la batería del coche. Hay dos tipos principales de nebulizadores de malla: estática y vibratoria. En los de malla estática el aerosol se genera aplicando una presión en el líquido para que pase a través de los agujeros de la malla. En los de malla vibratoria el líquido pasa por los agujeros gracias a la vibración de la malla. La eficacia de los nebulizadores de malla es superior a los jet, con un mayor depósito pulmonar. También son menos voluminosos, más silenciosos y más rápidos (11) que los de tipo jet, lo que se traduce en un mejor cumplimiento por parte del paciente (12). Disponemos en España del sistema e-Flow® Rapid (Pari) y el sistema I-neb® (Respironics) (Fig. 4) (15,16).

FIGURA 3



**Nebulizadores tipo jet con efecto Venturi.** A) Ventstream® (Respironics). B) Pari LC® Plus. C) Pari LC® Star. D) Pari LC® Sprint.

FIGURA 4 A



Nebulizador de malla vibratoria. A) e-Flow® Rapid (Pari).

El sistema e-Flow® Rapid (Pari) contiene una membrana de metal perfectamente perforada con 3.000 agujeros que vibra a una frecuencia de 116 kHz y origina una MMDA de 4,1  $\mu\text{m}$  de partículas. Funciona de manera continua, aunque gracias a su cámara de retención minimiza la pérdida del fármaco durante la espiración; no obstante, se puede disminuir la contaminación ambiental colocando un filtro. Es pequeño y silencioso, pesa unos 55 g y 300 g al incorporarle la batería. Su autonomía es de 90 minutos con la batería totalmente cargada. Tiene un volumen inicial de 2 a 6 mL y un volumen residual de 1,2 mL. Puede nebulizar la mayoría de los fármacos como broncodilatadores, antibióticos, mucolíticos y soluciones hipertónicas, aunque en este último caso es necesario que la limpieza de la malla sea concienzuda para evitar la obstrucción de los orificios por la sal. En la actualidad se están investigando distintos antibióticos nebulizados con su dispositivo e-Flow (Pari) específico, como Altera® para nebulizar aztreonam lisina (17).

FIGURA 4 B

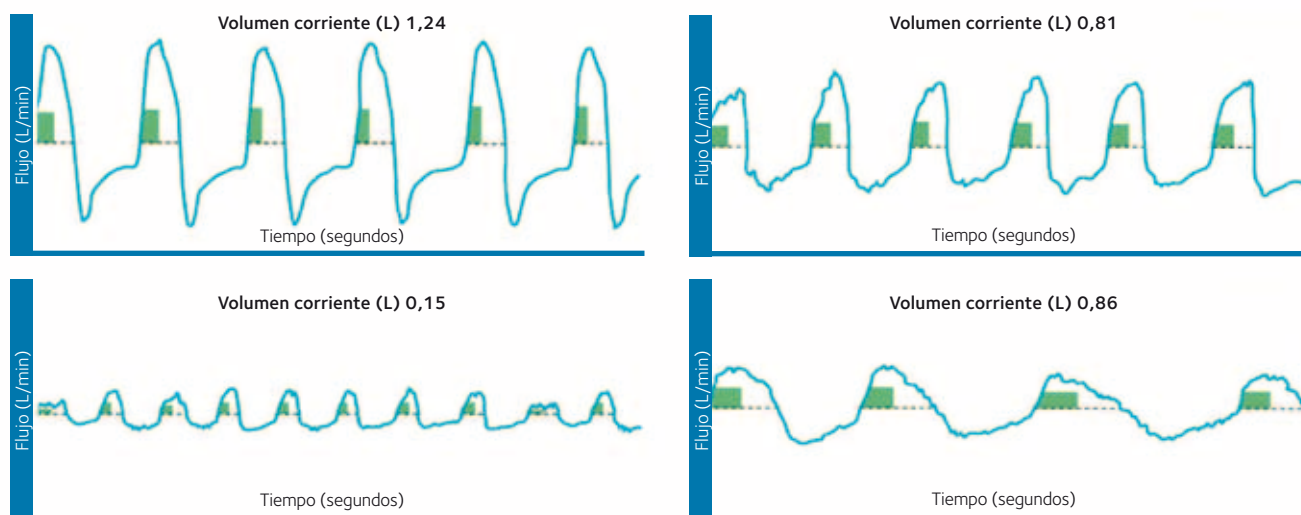


Nebulizador de malla vibratoria. B) I-neb® (Respironics®).

El sistema I-neb® (Respironics®) combina la tecnología de malla vibratoria con la tecnología de AAD® (Fig. 5). Consta de un elemento piezoeléctrico que vibra y empuja al líquido en contacto con la membrana perforada a pasar por ella y formar el aerosol. Funciona con batería recargable y precisa un microchip o disco, al igual que Prodose®, que permite solo usarse con un tipo de colistina, Promixin® (Praxis Pharmaceutical). Al combinar la tecnología AAD®, permite reducir la dosis del fármaco a la mitad debido a su aprovechamiento y evita la contaminación ambiental. Asimismo, como funciona al detectar el impulso inspiratorio, el sistema avisa si el tratamiento no se ha completado.

La inhalación se ha de realizar con el dispositivo totalmente horizontal y puede completarse en unos 2 minutos, aunque al adaptarse a la respiración del paciente, la duración del tratamiento es variable; en caso de hacer inhalaciones demasiado prolongadas, se ha de sospechar que los volúmenes corrientes están reducidos o existe una mala técnica inhalatoria en el paciente u obstrucción de los orificios de la malla. Tiene un volumen de llenado de 1 mL y un volumen residual de 0,1 mL. Existe la posibilidad de incorporar un sistema de grabación del cumplimiento de las sesiones del tratamiento, así como un programa para mejorar la técnica inhalatoria. La empresa distribuidora tiene un servicio técnico que se encarga del mantenimiento y recambio de piezas sin coste añadido (17).

FIGURA 5



Liberación adaptada del aerosol (AAD®). En diferentes patrones respiratorios.

## INHALADORES DE POLVO SECO

Los inhaladores de polvo seco presentan dos características importantes, como son la posibilidad de depositar mayor cantidad de fármaco que si se usan otros sistemas, y no requerir propelentes (evitan el daño medioambiental). Disponemos de sistemas multidosis como Turbuhaler®, Accuhaler® o Novolizer®; y sistemas unidosis como Aerolizer®, Handihaler® o Breezhaler®. Se han desarrollado además dos dispositivos, Inhalador T-326® y Turbospin® (Fig. 6), que permiten la administración de antibióticos en polvo seco al producir las llamadas PulmoSpheres™, partículas porosas, esféricas y huecas. Con estos dispositivos, que son de pequeño tamaño, se va a reducir enormemente el tiempo empleado en la inhalación, ya que se ahorra, además, el tiempo invertido en la preparación y limpieza del nebulizador (18).

Tabla 2	Ventajas e inconvenientes de los diferentes tipos de nebulizadores	
	Ventajas	Inconvenientes
Nebulizadores ultrasónicos	Nebulizan grandes volúmenes de líquidos Más silenciosos que los jet	Desnaturalizan algunos fármacos por el calor No nebulizan suspensiones No adecuados en menores de tres años
Nebulizadores tipo jet	Proporcionan altos flujos Más rápidos que los ultrasónicos Pueden nebulizar suspensiones y soluciones	Compresores ruidosos y pesados
Nebulizadores de malla	Pueden funcionar con baterías o pilas (además de con la red eléctrica) Poco voluminosos, silenciosos Más rápidos y eficaces que los jet Incrementan cumplimiento por parte del paciente	Más caros Menos resistentes que los jet Con frecuencia se obstruye la malla Faltan estudios de bioequivalencia con algunos fármacos

## INHALADORES DOSIFICADORES PRESURIZADOS (MDI)

Están constituidos por un pequeño dispositivo cilíndrico de metal que contiene la medicación con un gas propelente a presión en su interior y una válvula dosificadora cuya acción libera una cantidad predeterminada de medicación micronizada con cada pulsación. Dicho cilindro de metal está alojado en una cubierta de plástico con un orificio en la que se encaja el cilindro de tal forma que, al presionar, se acciona la válvula y se libera la medicación. Con la utilización de los inhaladores



dosificadores presurizados existe habitualmente el problema de la coordinación entre la inspiración y la salida del aerosol del cartucho. Además, la impactación en la cavidad oral es mucho mayor si se utiliza el aerosol dosificador directamente y también las partículas son mayores en este caso, disminuyendo la entrada y deposición del aerosol en el árbol respiratorio. Para obviar estos problemas se han diseñado unos espaciadores de diferente forma y tamaño, hechos de materiales diversos, denominados cámaras espaciadoras, que conectan la boca del paciente con el aerosol dosificador, mejorando la eficacia de estos dispositivos y reduciendo además la absorción sistémica y los efectos secundarios de la medicación utilizada.

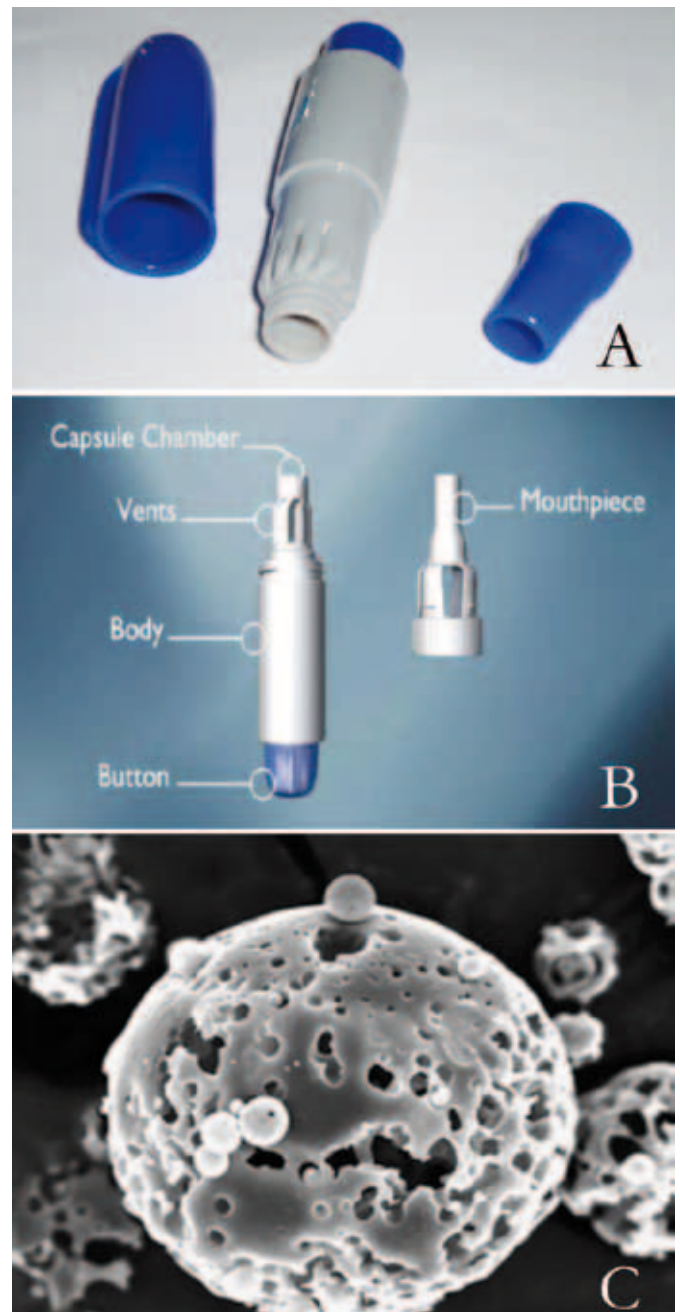
## MANTENIMIENTO DE LOS SISTEMAS DE NEBULIZACIÓN

Deben suministrarse a los pacientes unas instrucciones claras para el mantenimiento y limpieza de los sistemas de nebulización para evitar el mal uso de los mismos y las posibles contaminaciones. El compresor eléctrico debe tener un filtro de entrada que debe ser cambiado cada tres meses. También debe existir un filtro bacteriano para prevenir la contaminación que puede venir del compresor; debe ser sustituido anualmente o entre pacientes. Se debe lavar con agua caliente y un detergente suave, tanto el nebulizador como las piezas bucales o mascarilla después de cada uso. Después del lavado, se conectará el nebulizador al compresor activándolo durante unos momentos para acabar la limpieza del sistema. Posteriormente, dejar secar completamente. Los medicamentos deben ponerse en el nebulizador inmediatamente antes de su nebulización. Con los nebulizadores de malla puede ser recomendable utilizar agua destilada para su limpieza, especialmente si el agua del grifo es dura, ya que el alto contenido de minerales puede estropear la malla. En general, deben seguirse las recomendaciones del fabricante en cuanto a mantenimiento del aparato/recambio de piezas, filtros, etc. Es recomendable individualizar al máximo el uso de estos equipos para cada paciente y que el material que se utiliza para preparar la medicación (jeringas y agujas) sea de un solo uso.

## INDICACIONES

Debido a las ventajas que presenta la vía inhalatoria, el empleo de fármacos nebulizados se ha prodigado mucho en la última década, aunque la utilización de muchos de estos no se basa en ensayos clínicos rigurosos y su empleo vía inhalada no se contempla en la ficha técnica del producto. En el año 2001, la *European Respiratory Society* (ERS)

FIGURA 6



Dispositivos de polvo seco para antibióticos y partículas producidas. A) Turbospin® (PH&T). B) Inhalador T-326 inhaler (Novartis). C) PulmoSphere™.

(19) publicó una guía sobre el uso de nebulizadores, recomendándolos en las siguientes situaciones: en pacientes que requieren dosis altas de broncodilatadores, en enfermos que precisan inhalar fármacos que solo existen en esa presentación, como la rDNasa (20), suero salino hipertónico (21) o antibióticos en aerosol (22), y en pacientes incapaces de utilizar otros dispositivos de inhalación (como los inhaladores de cartucho presurizado o de polvo seco). Otras indicaciones de fármacos nebulizados mediante uso compasivo son la anfotericina B, algunos mucolíticos, el iloprost, la ciclosporina inhalada (para el rechazo crónico de los pacientes trasplantados de pulmón) y la pentamidina (en la infección pulmonar por *Pneumocystis jiroveci*). En el año 2011, la ERS y la *Society for Aerosols in Medicine* (ISAM) han elaborado conjuntamente un documento exhaustivo sobre la terapia inhalada y sus recomendaciones (23).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sauret J. Evolución histórica de la terapia nebulizada. En: Rosell A, Salgado A, eds. *Terapia Nebulizada: Fundamentos y aplicaciones clínicas*. Barcelona: Rubes Editorial SL; 2001. p. 21-8.
2. Heijerman H, Westerman E, Conway S, Touw D, Döring G; consensus working group. Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: A European consensus. *J Cyst Fibros*. 2009;8(5):295-315.
3. Ribas J. Fundamentos físicoquímicos. En: Rosell A, Salgado A, eds. *Terapia Nebulizada: Fundamentos y aplicaciones clínicas*. Barcelona: Rubes Editorial SL; 2001. p. 29-76.
4. Alfageme I, Ancochea J, Calle M, Capote F, Durán J, Gimeno M et al. Terapias respiratorias. *Arch Bronconeumol*. 2009;45(Supl 2):2-28.
5. Le Brun P, de Boer A, Heijerman H, Frijlink H. A review of the technical of drug nebulization. *Pharm World Sci*. 2000;22(3):75-81.
6. Muers MF, Corris PA and members of the British Thoracic Society Nebuliser Project Group. Current best practice for nebuliser treatment. *Thorax*. 1997;52(Suppl 2):S1-S106.
7. Hess DR. Nebulizers: principles and performance. *Respir Care*. 2000;45(6):609-22.
8. Dolovich MA, MacIntyre NR, Anderson PJ, Camargo CA Jr, Chew N, Cole CH, et al. Consensus statement: aerosols and delivery devices. *American Association for Respiratory Care*. *Respir Care*. 2000;45(6):589-96.
9. Rubin B. Air and Soul: The science and application of aerosol therapy. *Respir Care*. 2010;55(7):911-21.
10. Nikander K, Turpeinen M, Wollmer P. The conventional ultrasonic nebulizer proved inefficient in nebulizing a suspension. *J Aerosol Med*. 1999;12(2):47-53.
11. Devadason SG, Everard ML, Linto JM, Le Souëf PN. Comparison of drug delivery from conventional versus "Venturi" nebulizers. *Eur Respir J*. 1997;10(11):2479-83.
12. Rau JL, Ari A, Restrepo RD. Performance comparison of nebulizer designs: constant-output, breath-enhanced, and dosimetric. *Respir Care*. 2004;49(2):174-9.
13. Maiz L, Wagner C. Beneficios de la terapia nebulizada: conceptos básicos. *Arch Bronconeumol*. 2011;47(Supl.6):2-7.
14. Salcedo A, Villa JR. Terapia inhalada en Fibrosis Quística. En: Salcedo A, García Novo MD, eds. *Fibrosis Quística*. Madrid: Díaz de Santos; 1998. p. 127-40.
15. Coates AL, Green M, Leung K, Chan J, Ribeiro N, Louca E, et al. Rapid pulmonary delivery of inhaled tobramycin for *Pseudomonas* infection in cystic fibrosis: a pilot project. *Pediatr Pulmonol*. 2008;43(8):753-9.
16. Waldrep JC, Dhand R. Advanced nebulizer designs employing vibrating mesh/aperture plate technologies for aerosol generation. *Curr Drug Deliv*. 2008;5(2):114-9.
17. Collins N. Nebulizer therapy in cystic fibrosis: an overview. *J R Soc Med*. 2009;102 Suppl 1:11-7.
18. Geller D, Weers J, Heuering S. Development of an inhaled dry-powder formulation of tobramycin using PulmoSphere™ technology. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2011;24:1-8.
19. Boe J, Dennis JH, O'Driscoll BR, Bauer TT, Carone M, Dautzenberg B, et al. European Respiratory Society Guidelines Task Force on the use of nebulizers. European Respiratory Society Guidelines on the use of nebulizers. *Eur Respir J*. 2001;18(1):228-42.
20. Konstan M. Dornase alfa and progression of lung disease in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2008;43:S24-8.
21. Donalson S. Hidrator therapies for Cystic Fibrosis lung disease. *Pediatr Pulmonol*. 2008;43:S18-23.
22. Flume P. A role for aerolized antibiotics. *Pediatr Pulmonol*. 2008;43:S29-34.
23. Laube B, Janssens HM, de Jongh FH, Devadason SG, Dhand R, Diot P, et al. What the pulmonary specialists should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J*. 2011;37(6):1308-31.



## Capítulo 18

# REVISIÓN DE LOS TRATAMIENTOS QUE MEJORAN EL ACLARAMIENTO MUCOCILIAR

### **Reshma Amin**

Department of Respiratory Medicine  
The Hospital for Sick Children. Toronto, ON. Canada

### **Felix Ratjen**

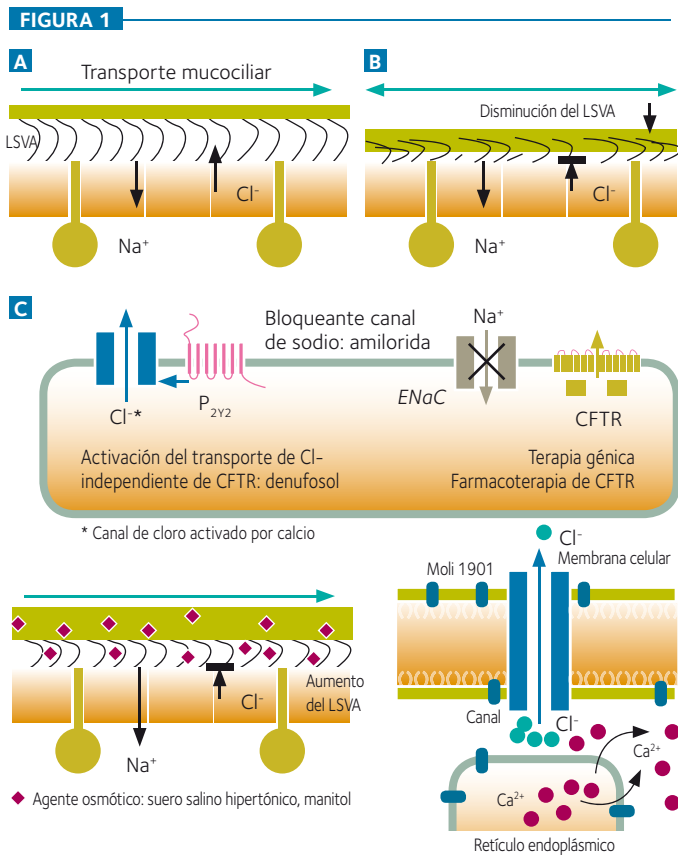
Department of Pediatric Respiratory Medicine  
The Hospital for Sick Children. Toronto, ON. Canada

## INTRODUCCIÓN

Las manifestaciones pulmonares son la causa principal de morbilidad y mortalidad en los pacientes con Fibrosis Quística (FQ) y son las responsables de más del 85% de las muertes relacionadas con la FQ. El aclaramiento mucociliar (AMC) es un importante mecanismo de defensa pulmonar que limpia las vías aéreas de partículas y patógenos inhalados. En los pacientes con FQ, el AMC está alterado y es un factor que contribuye al desarrollo de la enfermedad pulmonar. En este capítulo se resumirá el conocimiento actual sobre los abordajes terapéuticos que tienen como objetivo mejorar el AMC en pacientes con FQ.

## LÍQUIDO DE SUPERFICIE DE LAS VÍAS AÉREAS EN LA FQ

El déficit de la actividad funcional de la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la FQ (CFTR) en la superficie de las células epiteliales de las vías aéreas conduce a una disminución de la secreción de cloro así como a una hiperabsorción de sodio a través del canal epitelial de sodio (eNaC). Como la membrana epitelial es altamente permeable al agua, esta sigue de forma pasiva a la sal. Todo ello resulta en una disminución del volumen de líquido de superficie de las vías aéreas (LSVA), colapso de los cilios, alteración del AMC y retención de moco en las vías aéreas inferiores. En la FQ no se pueden limpiar de forma eficaz de las vías aéreas los microorganismos inhalados, lo que predispone a los pacientes con esta enfermedad a infecciones bacterianas crónicas y a exacerbaciones respiratorias recidivantes.



**Dibujo esquemático de:** A) LSVa en controles sanos, B) LSVa en enfermos con FQ, C) Lugar de acción de amilorida, denufosal, suero salino hipertónico, manitol y Moli 1901.

Los pacientes con FQ presentan una disminución del AMC, lo que se ha relacionado con una posible alteración del LSVa (Fig. 1 A y B). No obstante, lo que aún no está claro es si en los pacientes con FQ esta alteración es primaria provocada por la disfunción de CFTR o es secundaria a otro acontecimiento. Si la disminución del LSVa fuese una alteración primaria en la FQ, se debería presentar en los recién nacidos antes de que se produzcan eventos secundarios como: infección e inflamación. La evidencia de que la disminución del LSVa en los pacientes con FQ es un fenómeno secundario proviene de *Welsh et al.* (1). Este grupo estudió el transporte iónico en epitelio nasal y tráquea-bronquial de cerdos que carecían de CFTR. Existía una alteración de la secreción de cloro, pero no había indicios de hiperabsorción de sodio ni de reducción del LSVa (1). Esto sugiere que la alteración de la secreción de cloro es el defecto principal y la disminución de la capa de LSVa podría ser un acontecimiento secundario. Los estudios realizados en pacientes con FQ han demostrado que existe una reducción del AMC, pero no ausencia completa, con una variabilidad significativa entre pacientes (2). Acontecimientos secundarios tales como las infecciones víricas pueden tener efectos significativos sobre el AMC. Esto pone en evidencia que las anomalías del AMC en la FQ no son necesariamente estáticas y que también es probable que varíen de región a región en un mismo paciente.

Independientemente de la secuencia exacta de acontecimientos, la importancia del LSVa se pone en evidencia cuando se considera el moco en las vías aéreas de la FQ. En comparación con individuos sanos, el moco en los pacientes con FQ tiene un mayor contenido sólido, ya que es una mezcla mucopurulenta que contiene células inflamatorias, bacterias y detritus celulares (3). Además, existe menor contenido de agua en comparación con el moco no infectado de pulmones normales, con un aumento de la deshidratación durante las exacerbaciones respiratorias agudas (4). En base a estas observaciones, la hidratación de las vías aéreas se ha convertido en un objetivo terapéutico para la afectación pulmonar de la FQ. Por lo tanto, teniendo como base el modelo del volumen del LSVa, en este capítulo discutiremos los tratamientos destinados a modularlo (Fig.1 C).

## INHIBICIÓN DE LA ABSORCIÓN DE SODIO

### AMILORIDA

Aunque CFTR es un canal de cloro, también desempeña una función en la reducción de la actividad del canal epitelial de sodio (eNaC). En la FQ, la ausencia de CFTR funcional conduce a un aumento de la actividad del eNaC, lo que resulta en una absorción excesiva de sodio y agua, deshidratación del LSVa y alteración del AMC. De hecho, en un modelo murino en el que existe una sobreexpresión de la subunidad  $\beta$  del eNaC en los pulmones, se puede demostrar una enfermedad con clínica similar a las manifestaciones pulmonares en humanos con FQ (5). Por lo tanto, la inhibición del eNaC se ha convertido en un objetivo terapéutico para la afectación pulmonar de la FQ.

Amilorida, un bloqueante del canal del sodio utilizado como diurético por sus efectos sistémicos, ha sido estudiada como tratamiento inhalado en pacientes con FQ. Sin embargo, a pesar de haberse realizado cuatro ensayos clínicos controlados aleatorizados con amilorida frente a placebo, no se ha demostrado una mejoría significativa de la función pulmonar (6-9). De hecho, un ensayo clínico más reciente en el que se investigaba el efecto del tratamiento con amilorida frente a placebo previos al suero salino hipertónico (SSH) demostró una mala respuesta en la función pulmonar en los pacientes a los que se les administraba amilorida en comparación con placebo (10). La ausencia de respuesta clínica a amilorida podría explicarse posiblemente porque tiene una vida media más bien corta, por lo que actualmente se está estudiando en ensayos preclínicos un derivado de amilorida con una vida media más larga. Además, *Zhou et al.* (11) han sugerido el concepto “dependencia del tiempo” de la respuesta al tratamiento como explicación alternativa de por qué los estudios sobre la terapia con amilorida no han conseguido demostrar eficacia. En un modelo en ratones, dichos investigadores demostraron que amilorida no era eficaz cuando se utilizaba como tratamiento de rescate después del inicio de la enfermedad pulmonar, pero sí era útil en la prevención de los cambios crónicos, mejorando además la supervivencia (11). Sin embargo, esto aún no se ha demostrado en humanos. En el futuro es preciso realizar estudios adicionales que clarifiquen el papel de los bloqueantes del canal de sodio como posibles agentes terapéuticos de la afectación pulmonar en la FQ.

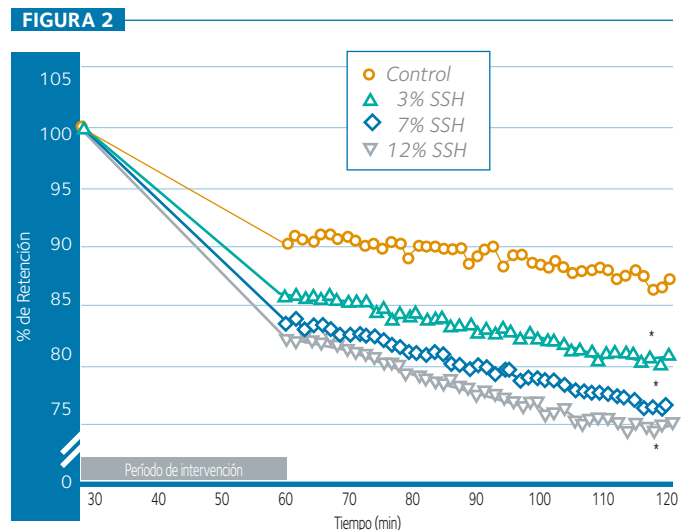
## TERAPIA OSMÓTICA

El hecho de que un AMC eficaz dependa de un adecuado volumen de LSVA ha llevado a los investigadores a estudiar sustancias osmóticas como el SSH y el manitol inhalados.

### SUERO SALINO HIPERTÓNICO

El SSH es un tratamiento ya comercializado que se utiliza por vía inhalada dos veces al día y actúa como agente osmótico restaurando el LSVA, mejorando de este modo el AMC. Se ha autorizado para uso comercial al 6% y 7% en diferentes partes del mundo. La aplicación terapéutica de SSH proviene originalmente de Australia, a partir de médicos que trataban a la FQ y que observaron una mejoría de la función pulmonar de los pacientes con FQ que habían ido recientemente a practicar surf.

Antes del año 2006, pequeños estudios sobre el uso de SSH mostraron beneficios prometedores a corto plazo, como un mejor transporte de moco, hidratación de la superficie de las vías aéreas e incremento de la función pulmonar en pacientes con FQ (12-17). La mejora del AMC era dependiente de la concentración de SSH utilizada y continuaba aumentando hasta una concentración del 7% (Fig. 2). Las concentraciones más altas (12%) eran mal toleradas sin añadir un beneficio clínico claro. Por tanto, la concentración que se utilizó en los ensayos clínicos posteriores fue del 7% (17). Inicialmente, se esperaba que el efecto fuera relativamente de corta duración debido a que el sodio depositado en la superficie epitelial era rápidamente captado por el eNaC. Sin embargo, en un estudio de *Donaldson et al.* (10) se demostró el efecto mantenido del SSH sobre el volumen del LSVA. Tras la administración inhalada de SSH (7%), el volumen de LSVA aumentaba cuatro veces en vías aéreas normales y volvía a la situación basal a los 10 minutos. En contraste,



Se muestran las curvas de aclaramiento de un radiomarcador para el pulmón derecho. Las curvas marcadas con un asterisco (\*) son significativamente diferentes de las del control. Existe un incremento significativo del aclaramiento medio con el aumento de las dosis de suero salino hipertónico. Adaptado de Ref. 17.

el efecto era mucho mayor y duraba más en las vías aéreas de los pacientes con FQ. De forma similar, el tratamiento de pacientes con FQ con SSH tras placebo producía como resultado un aumento mantenido en el índice de aclaramiento de moco a la hora (10). En un ensayo controlado aleatorizado también se encontraron indicios de mejoría del AMC de hasta 8 horas tras una dosis, mostrando una mejoría de la función pulmonar en 2 semanas (10). Sin embargo, más recientemente, se ha demostrado que la duración del aumento del AMC postinhalación tras una dosis de SSH al 7% está entre 1 y 4 horas en los pacientes respondedores; existe un subgrupo de pacientes sin respuesta en las medidas globales del AMC tras inhalar SSH, aunque aún no se han evaluado las diferencias regionales de la respuesta (18).

En el año 2006, un ensayo multicéntrico con una muestra de gran tamaño demostró por primera vez el beneficio a largo plazo del SSH inhalado (19). Tras 48 semanas de tratamiento con SSH (7%), los pacientes presentaban una mejoría del volumen espiratorio forzado en el primer segundo ( $FEV_1$ ) y una reducción significativa de las exacerbaciones respiratorias, en comparación con los controles (19).

El beneficio de la inhalación de SSH en pacientes con FQ con una afectación pulmonar importante está bien establecido, pero el efecto en los pacientes con enfermedad pulmonar más leve no es tan claro. Se podría plantear la hipótesis de que un agente osmótico como el SSH se depositaría mejor en las vías aéreas en los pulmones con enfermedad pulmonar más leve en comparación con aquellos con una enfermedad más establecida. Se ha demostrado previamente una mejora significativa en el índice de aclaramiento pulmonar (LCI), una medida más sensible de la función pulmonar que el  $FEV_1$ , tras cuatro semanas de tratamiento inhalado con SSH al 7% dos veces al día en una población de niños con FQ con  $FEV_1$  superior o igual al 80% del predicho (20). La mejora media en el LCI era mayor al diez por ciento, considerado actualmente el umbral mínimo para constatar una diferencia clínicamente significativa del LCI, en base a los datos existentes (20,21). Por lo tanto, estos resultados respaldan los efectos beneficiosos del SSH inhalado en los pacientes con enfermedad pulmonar más leve.

Actualmente, se está investigando la eficacia del SSH en lactantes y niños pequeños con FQ, habiéndose demostrado en dos estudios monocéntricos que el SSH inhalado puede ser utilizado sin riesgos en este grupo de edad (22,23). Además, más recientemente, se ha completado en tres centros un estudio abierto para evaluar la tolerabilidad a corto plazo, adherencia y seguridad del SSH al 7% administrado dos veces al día durante 14 días en niños con FQ de edades comprendidas entre los 12 y los 30 meses (24). A diecinueve participantes se les administró una dosis de prueba, y un paciente fue retirado debido a intolerancia. Otro paciente desarrolló sibilancias de nueva aparición en la visita final del estudio. La adherencia, evaluada de acuerdo a los diarios completados en el domicilio y a las ampollas de tratamiento devueltas, fue alta. Por lo tanto, en conjunto, estos resultados demuestran la seguridad, tolerabilidad y adherencia a corto plazo del SSH al 7% en lactantes y niños pequeños. El próximo paso es un estudio de eficacia multicéntrico que se encuentra actualmente en marcha.

El SSH al 7% inhalado, 4 mL, tal como se utilizaba en el estudio australiano en fase 3, añadiría 30 minutos de tiempo de tratamiento a los enfermos con FQ utilizando sistemas de nebulización actuales. Se ha demostrado que los sistemas de administración más eficientes, como el eFlow® Rapid Nebulizer (Pari, Alemania), consumen menos tiempo y son bien tolerados (25).

La inhalación de SSH puede originar broncoespasmo, por lo que se debería tratar previamente a los pacientes con broncodilatadores. Además, se debe realizar una espirometría pre y postnebulización de la primera dosis del medicamento. Aunque existen efectos adversos conocidos, como sabor salado, náuseas, disnea y dolor torácico, ha mostrado ser bien tolerado en los estudios más amplios y, más recientemente, en estudios de menor tamaño realizados en lactantes y niños pequeños (19,22,24). Últimamente se han desarrollado estrategias nuevas para mejorar la tolerancia en pacientes con intolerancia documentada. Se ha demostrado que la adición de hialuronato de sodio al 0,1% al SSH al 7% mejora la tolerabilidad al sabor del SSH al 7%, según se ha observado mediante el uso de una escala ordinal modificada en un grupo de 20 pacientes con FQ mayores de 6 años de edad (26). También resulta prometedor que *O'Connell et al.* hayan demostrado recientemente la tolerancia del SSH al 6% nebulizado

utilizando un sistema de administración mediante presión espiratoria positiva que se cree que mantiene abiertas las vías aéreas y permite una tasa más controlada de nebulización, en un estudio realizado en cuatro adultos que previamente no toleraban el uso de la nebulización convencional tipo jet (27). No obstante, es preciso realizar más estudios que corroboren estos hallazgos antes de generalizar su uso en estos enfermos.

Al contrario que otros muchos tratamientos para la FQ, es una terapia muy económica, lo que la convierte en una intervención terapéutica aún más prometedora. Las directrices actuales para el uso del SSH al 7% nebulizado recomiendan el tratamiento dos veces al día a largo plazo para pacientes de más de seis años de edad. No obstante, aunque su efectividad clínica a corto plazo es clara, aún no están dilucidados los efectos a largo plazo del SSH sobre la inflamación e infecciones pulmonares.

## MANITOL

El manitol es un monosacárido de seis carbonos que produce un gradiente osmótico que conduce a un flujo de agua dentro de las vías aéreas en la FQ, lo que restaura el volumen del LSVA. Antes de los primeros estudios en enfermos con FQ, se había demostrado que el manitol mejoraba el AMC en controles sanos, asmáticos y pacientes con bronquiectasias.

*Wills et al.* merecen ser considerados como los primeros investigadores que estudiaron los efectos del manitol sobre el esputo en la FQ. Este grupo informó sobre la mejoría en la velocidad de desplazamiento del moco, proveniente de esputos de pacientes con FQ, en la tráquea de animales bovinos (28). En un estudio de no inferioridad *in vivo* realizado por *Robinson et al.*, el manitol fue comparado en primer lugar con el SSH (29). En un ensayo cruzado de cuatro vías, 12 enfermos con FQ recibieron cada uno, en cuatro días diferentes, una dosis de manitol, control del manitol, SSH al 6% y SS control (CINa 0,9%) (29). No se apreciaron diferencias significativas en la mejoría del AMC bronquial entre los tratamientos (29). Posteriormente, *Charlton y Lassig* intentaron demostrar la seguridad y eficacia en un ensayo cruzado en fase 2 de 6 semanas de duración con manitol (420 mg dos veces al día) frente a placebo durante 2 semanas en 49 pacientes con FQ (30). En el grupo de manitol inhalado se produjo un aumento del FEV<sub>1</sub> del 7% del predicho y una disminución de la viscosidad del esputo (30,31). En otro estudio en fase 2 de búsqueda de dosis se demostró que la dosis de 400 mg dos veces al día de manitol inhalado proporcionaba el equilibrio ideal entre eficacia, seguridad y facilidad de administración (32).

El primer estudio en fase 3 utilizando manitol en forma de polvo seco inhalado fue un estudio aleatorizado doble ciego de 26 semanas de duración, seguido de una extensión adicional abierta de 26 semanas (33). Se aleatorizaron 324 sujetos en una proporción 3:2 de manitol (400 mg dos veces al día) o control. El criterio principal de valoración de la eficacia fue determinar el cambio del FEV<sub>1</sub> durante la fase doble ciego (33). Los sujetos elegibles debían tener una edad igual o superior a los 6 años y un FEV<sub>1</sub> basal  $\geq 30$  y  $< 90\%$  del predicho. A diferencia del estudio en fase 2 en el que se administró una dosis no respirable de manitol, en este estudio se utilizó como control una dosis de manitol subterapéutica (50 mg). La elección del control de este estudio se basó en la necesidad de mantener el ciego, proporcionar un comparador adecuado y cumplir con las recomendaciones científicas de las agencias reguladoras. Se detectaron varios hallazgos notables. A las 6 semanas del tratamiento con manitol fue aparente una mejoría significativa del FEV<sub>1</sub>, que se mantenía durante la fase doble ciego del estudio y hasta las 52 semanas en los pacientes inicialmente aleatorizados a manitol (33). A las 26 semanas, un aumento de 118,9 mL (6,5%) desde el inicio del tratamiento en el grupo de manitol produjo una mejoría estadísticamente significativa de 92,9 mL ( $p < 0,001$ ) del FEV<sub>1</sub> en comparación con los controles (33). Además, se demostró una mejoría de la función pulmonar en el subgrupo de pacientes que recibían también rhDNasa, en contraste con un estudio cruzado abierto que sugirió que la combinación de rhDNasa y manitol no era mejor que rhDNasa en monoterapia (34). No obstante, este estudio presentaba algunas limitaciones metodológicas que podrían justificar las diferencias entre los resultados. Además, aunque en este estudio en fase 3 de manitol, la reducción en las exacerbaciones respiratorias no era estadísticamente significativa, la magnitud de dicha reducción era similar a la del estudio de *Elkins* con SSH al 7% (35% para el manitol y 37,5% para el SSH) (19).



Al considerar agentes osmóticos para el tratamiento de la FQ, el manitol presenta varias ventajas teóricas frente al SSH. En primer lugar, puede almacenarse en forma de cápsulas estando disponible en forma de polvo seco estable para inhalación y así minimizar potencialmente las molestias del tratamiento en los enfermos con FQ. En un ensayo en fase 3, el manitol inhalado fue suministrado en forma de 10 cápsulas de 40 mg junto con un dispositivo para inhalación (RS01, Monodose Inhaler Model 7, Plastiapae, Italia) (33). Las cápsulas se cargan en el dispositivo de inhalación, se perforan y, a continuación, se inhala el manitol de una forma controlada y con inspiraciones profundas; después se mantiene la respiración durante 5 segundos. El proceso se repite hasta que el contenido de las 10 cápsulas ha sido inhalado (33). Por lo tanto, los quince minutos requeridos por nebulización para el SSH más el tiempo preciso para la limpieza del nebulizador podrían reducirse a 2-5 minutos. En segundo lugar, el manitol no es iónico. Existe preocupación sobre la naturaleza iónica del SSH en relación con la posible supresión de las defensas pulmonares antimicrobianas (29,35,36). No obstante, como los iones sodio y cloro del SSH nebulizado se difunden rápidamente a través de la membrana epitelial, el aumento transitorio de la concentración iónica podría no tener importancia microbiológica (29). En tercer lugar, el rápido consumo del SSH podría limitar su vida media en comparación con el manitol, sobre el cual se postula que posee un efecto osmótico más prolongado (29). Esto está apoyado por el primer estudio sobre manitol en pacientes con FQ que demostró efectos equivalentes del SSH y el manitol sobre el AMC con una osmolaridad de la dosis de manitol que era una fracción de la de la dosis de SSH (29).

Una de las preocupaciones relacionadas con la inhalación de manitol es la posibilidad de que el tratamiento crónico pueda llevar a la proliferación de bacterias, ya que el manitol es un sustrato que puede ser metabolizado por bacterias como *Burkholderia cepacia* (2). Hasta ahora, los ensayos clínicos, incluyendo el ensayo en fase 3, no han mostrado que el manitol inhalado ejerza efectos negativos sobre las características microbiológicas del esputo (33,34).

En general, parece que el manitol es bien tolerado. En el ensayo en fase 3, el número de acontecimientos adversos fue similar entre los grupos de manitol y los controles, siendo las exacerbaciones respiratorias el acontecimiento adverso más frecuente. Los tres acontecimientos adversos más frecuentes en el grupo de manitol, a pesar del tratamiento farmacológico previo con salbutamol, fueron la tos, la hemoptisis y el dolor faringolaríngeo (33). Todos los pacientes que se retiraron debido a acontecimientos adversos graves pertenecían al grupo de manitol (hemoptisis moderada [dos pacientes], exacerbación respiratoria de gravedad moderada [un paciente] y broncoconstricción grave asintomática [un paciente]) (33). Esto refuerza el hallazgo de que no todos los pacientes tolerarán la terapia osmótica. Recientemente, se ha completado un segundo estudio fase 3 que ayudará a clarificar aún más la seguridad, tolerabilidad y eficacia del manitol en la FQ.

## ESTIMULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE CLORO

### DENUFOSOL

Denufosol es un nuevo regulador de canales iónicos con actividad multimodal. Produce un incremento de la secreción de cloro a través de un canal de cloro activado por calcio, inhibe la absorción de sodio a través de un canal epitelial de sodio, intensifica la frecuencia de barrido ciliar, estimula la secreción de mucina de las glándulas submucosas y células caliciformes, y aumenta la producción de surfactante. El resultado global es una mejora de la hidratación de las vías aéreas y del AMC a través de la acción de denufosol sobre el receptor P2Y<sub>2</sub> en las células epiteliales (38-41). UTP y diquafosol fueron originalmente los agonistas P2Y<sub>2</sub> que se desarrollaron y que mostraron previamente que activaban la secreción de cloro y mejoraban el AMC en sujetos normales y en aquellos con enfermedad obstructiva. Sin embargo, su uso como agente terapéutico para la enfermedad pulmonar de la FQ estaba limitado por su vida media corta. Denufosol ha mostrado ser cincuenta veces y seis veces más estable que UTP y diquafosol, respectivamente, en la superficie mucosa de células epiteliales humanas (42). Por lo tanto, el aumento

de la duración de la acción de denufosol y su capacidad para resistir el metabolismo en la superficie de las vías aéreas, permitiría una activación más prolongada del canal alternativo de cloro y le convertiría en un tratamiento nuevo y prometedor para la FQ (43).

Un ensayo clínico en fase 1 demostró que denufosol era bien tolerado a dosis de hasta 80 mg en una cohorte de 80 pacientes; el efecto adverso más frecuente fue tos leve (44). *Deterding et al.* pasaron a realizar un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego comparando dosis únicas progresivamente mayores de denufosol frente a placebo, continuando con la comparación de la máxima dosis tolerada de denufosol y placebo administrados dos veces al día durante cinco días (43). El estudio incluía tanto a pacientes pediátricos como a adultos con enfermedad pulmonar de leve a moderada. Se inhalaron dosis de hasta 60 mg, con buena tolerancia en la mayoría de los pacientes (43). Se observó cierta intolerancia entre los sujetos con función pulmonar basal más baja (43). Los efectos adversos más frecuentes en niños fueron tos y disminución reversible del FEV<sub>1</sub>, y en pacientes adultos opresión torácica, tos y sibilancias. La producción de esputo aumentaba con la dosificación aguda de denufosol en el primer día de tratamiento, pero no en los días posteriores (43).

Denufosol mostró inicialmente efectos beneficiosos sobre la función pulmonar en un ensayo en fase 2 en los pacientes con FEV<sub>1</sub>  $\geq$ 75% del predicho. Se trataba de un ensayo aleatorizado doble ciego multicéntrico de 28 días de duración con distintas dosis de denufosol inhalado (20, 40 o 60 mg) frente a placebo (suero fisiológico), tres veces al día (45). Los resultados del análisis primario de eficacia mostraron que los pacientes con denufosol presentaban cambios significativamente mayores del FEV<sub>1</sub> que los tratados con placebo (en base a dosis activas acumuladas). No se observó una mejoría en la eficacia al relacionarla con la dosis, y únicamente las dosis de 20 mg y de 60 mg mostraron una mejoría significativa respecto al inicio del tratamiento. Sin embargo, los incrementos del FEV<sub>1</sub> eran pequeños, con un incremento relativo del 3,8% en comparación con placebo para aquellos que completaron 28 días de tratamiento. Esto podría estar relacionado con la presencia de enfermedad pulmonar leve de la población del estudio al inicio del tratamiento, ya que existe una mejoría comparable con intervenciones como azitromicina (4%) y dornasa alfa (5%) tras cuatro semanas de terapia en pacientes con enfermedad pulmonar leve al inicio del tratamiento (46,47). Con respecto a la seguridad, la tos era de nuevo el efecto adverso más frecuente y tampoco estaba relacionado con la dosis. La ausencia de una relación lineal seguridad y eficacia en dosis-respuesta con denufosol sería consistente con la hipótesis a priori de que se esperaba que las tres dosificaciones proporcionasen una concentración inicial del fármaco en la superficie de las vías aéreas por encima de la concentración efectiva máxima; por ello, se hipotetizó que las tres dosis ofrecían una mayor respuesta en comparación con placebo, pero no necesariamente en comparación entre ambas (45,48).

En base a estos prometedores ensayos en fase temprana, denufosol avanzó a ensayos clínicos en fase 3. El primer ensayo multicéntrico en fase 3 denominado *Transport of Ions to Generate Epithelial Rehydration* (TIGER-1) fue un ensayo doble ciego de seis meses de duración en el que se aleatorizaron pacientes de más de cinco años de edad con una función pulmonar basal  $\geq$ 75% de la predicha para recibir denufosol (60 mg) tres veces al día o placebo, durante 24 semanas. El criterio principal de valoración fue el cambio del FEV<sub>1</sub> desde el inicio del tratamiento. En los pacientes con enfermedad pulmonar muy leve se observó una mejoría relativa del FEV<sub>1</sub> de 45 mL (aproximadamente 2%) con denufosol (49). El segundo ensayo en fase 3 (TIGER-2) hubo un diseño similar con unas escasas pero notables diferencias. Se excluía a los pacientes cuya función pulmonar basal era inferior al 110% de la predicha, ya que dichos pacientes no mostraron una mejoría en la función pulmonar en el estudio TIGER-1 y hubo un período de tratamiento de 48 semanas. El criterio principal de valoración, el cambio en el FEV<sub>1</sub> desde el inicio del tratamiento, no fue significativo (50). Los investigadores buscaron efectos del tratamiento por subgrupos de sexo, edad, situación respecto a *Pseudomonas aeruginosa*, tratamientos inhalados crónicos, país participante y otras terapias. Sin embargo, no se observaron diferencias en el efecto del tratamiento ni en efectos adversos. Los resultados negativos de este segundo ensayo en fase 3 siguen siendo desconcertantes. Una explicación podría ser la mala elección del FEV<sub>1</sub> como medida de criterio principal de valoración en un estudio de enfermos con FQ con una afectación pulmonar muy leve, dada su limitada sensibilidad.

Recientemente, en dos ensayos clínicos de intervención con SSH y dornasa alfa en enfermos con FQ con FEV<sub>1</sub> superior al 80% del predicho, se ha demostrado que el índice de aclaramiento pulmonar, una medida de la falta de homogeneidad de la ventilación, mejoraba de forma significativa con el tratamiento, aunque el FEV<sub>1</sub> no lo hacía (20,21). Por lo tanto, una de las posibles explicaciones de los resultados negativos del estudio puede ser que las medidas del resultado podrían haber sido inadecuadas. Además, ha habido una evaluación incorrecta del efecto del denufosal sobre el AMC al no incluir una definición clara de la duración y extensión de dicho efecto. Desafortunadamente, los resultados opuestos de los dos ensayos en fase 3 han frenado el desarrollo posterior de denufosal como tratamiento inhalado para la enfermedad pulmonar de la FQ.

### **MOLI1901**

Moli1901 (previamente conocido como duramicina) es un péptido policíclico estable de 19 residuos que interactúa con los fosfolípidos de las membranas plasmáticas y de las organelas celulares. Cuando se aplica en la superficie apical del epitelio de las vías aéreas aumenta el transporte de cloro y la secreción de fluido mediante la activación de un canal de cloro alternativo a través de la elevación de los niveles intracelulares de calcio, eludiendo de este modo la CFTR disfuncional (51). Un ensayo en fase 1 demostró que Moli1901 aumentaba la permeabilidad al cloro en el epitelio nasal de individuos sanos, así como en los individuos con FQ, según se determinaba mediante la diferencia de potencial nasal (52). Posteriormente, se realizó un estudio en fase 2 con Moli 1901 en aerosol, dosis múltiples ascendentes, monocéntrico, doble ciego y controlado con placebo en 24 pacientes con FQ y enfermedad pulmonar estable para determinar su seguridad y tolerancia (53). Fue bien tolerado en todos los pacientes menos en dos: un paciente desarrolló una disminución significativa transitoria del FEV<sub>1</sub>, que se resolvió espontáneamente, y un segundo paciente desarrolló pérdida de sensibilidad faríngea transitoria (53). A pesar de no disponer de la potencia necesaria para demostrar eficacia, se observó una mejoría significativa del FEV<sub>1</sub> en el grupo que recibía 2,5 mg/día de Moli1901 (53). Debido a los resultados prometedores de este estudio, hace dos años se ha completado otro estudio en fase 2 de 8 semanas de duración en enfermos con FQ de edad superior a los 12 años, aunque aún no se han publicado los resultados (54).

## **TRATAMIENTO MUCOLÍTICO**

### **DORNASA ALFA**

El principal componente del moco en la FQ es el pus generado por la degradación de los neutrófilos que contiene material viscoso, como ADN polimerizado (55). La dornasa alfa es una forma recombinante de la enzima humana rhDNasa y digiere ADN extracelular liberado por los neutrófilos necrosados. Cuando se administra por vía inhalada, este tratamiento se asocia a una disminución de la viscosidad del moco y una mejora de la eliminación del mismo. En la actualidad, la dornasa alfa constituye el único fármaco con eficacia demostrada en la FQ en la reducción de las reagudizaciones respiratorias y la mejora de la función pulmonar. Se han confirmado su seguridad y sus efectos beneficiosos en todo el espectro de la gravedad de la enfermedad pulmonar en la FQ (47,56-64).

Más de 3.000 individuos con FQ con enfermedad pulmonar moderada a grave han sido estudiados en ensayos clínicos con terapia inhalada con dornasa alfa. En cinco trabajos, entre los que figuraron tres ensayos multicéntricos extensos con períodos de seguimiento de 12 a 96 semanas, se ha evaluado la eficacia a largo plazo (56-60). En un artículo clave de *Fuchs et al.*, estos investigadores demostraron un aumento del 5,8% del FEV<sub>1</sub> y reducciones significativas de los días de estancia hospitalaria y días de duración del tratamiento antibiótico en comparación con placebo (56). En los restantes estudios a largo plazo se han descrito de manera uniforme mejoras del FEV<sub>1</sub> derivadas del tratamiento inhalado con dornasa alfa, si bien únicamente el grupo de *Fuchs* ha logrado demostrar el efecto beneficioso en las reagudizaciones respiratorias en pacientes con FQ con enfermedad pulmonar de moderada a grave.

En cinco estudios se ha analizado la utilización de dornasa alfa en sujetos con FQ con afectación pulmonar leve (47,61,64). Sin embargo, tan solo se ha llevado a cabo un ensayo aleatorizado controlado con una población amplia de pacientes. *Quan et al.* refrieron una mejora del 3,2% del FEV<sub>1</sub> en 239 niños con afectación pulmonar leve tratados con dornasa alfa en comparación con 235 niños tratados con placebo a lo largo de 96 semanas, así como una reducción del 34% de las reagudizaciones respiratorias (47). Más recientemente, se ha efectuado un estudio observacional de grandes dimensiones en la base de datos del *Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis* (ESCF) (62). Estos autores describieron una mejora significativa de la tasa de disminución del FEV<sub>1</sub> en 1.712 niños de 8-17 años sometidos a tratamiento con dornasa alfa durante un período de dos años en comparación con un grupo control de más de 4.000 niños, lo que parece indicar que el tratamiento con dornasa alfa podría modificar la evolución de la FQ (62).

Dornasa alfa se comercializa en dosis de 2,5 mg en 2,5 mL de una solución transparente y suele administrarse en una dosis diaria de 2,5 mg. La administración del aerosol debe realizarse por medio de alguno de los siguientes nebulizadores estudiados y autorizados: Hudson T Updraft II o Marquest Acorn II con un compresor Pulmo-Aide®, o bien el nebulizador Pari LC® Jet Plus con el compresor Pari Inhaler Boy® (65). Este fármaco posee un perfil de tolerabilidad muy bueno, si bien se han descrito algunos efectos secundarios significativos en un estudio de fase 3, como alteraciones de la voz, faringitis y laringitis (56). Asimismo, este medicamento a menudo induce tos y no debe administrarse antes de acostarse.

## CONCLUSIÓN

En resumen, la dornasa alfa es el agente mucolítico mejor estudiado en la FQ y forma parte del tratamiento recomendado en estos pacientes. El SSH es el único agente terapéutico ya comercializado dirigido a la hidratación de las vías aéreas en pacientes con FQ en la actualidad, aunque es probable que el manitol no tarde en llegar. Estos agentes prometen modificar la función pulmonar y por lo tanto la calidad así como la cantidad de vida. No obstante, las consideraciones sobre la posología, tolerancia del paciente y costes aún continúan siendo factores importantes a la hora de elegir el “mejor tratamiento” para estos pacientes. Dadas las limitaciones de tratar la enfermedad pulmonar de la FQ una vez que ya está establecida, el futuro de los tratamientos para los pacientes con FQ depende del potencial de estrategias de intervención temprana para prevenir la aparición de la afectación pulmonar.

(Texto traducido del original)

## BIBLIOGRAFÍA

1. Chen JH, Stoltz DA, Karp PH, Ernst SE, Pezzulo AA, Moninger TO, et al. Loss of anion transport without increased sodium absorption characterizes newborn porcine cystic fibrosis airway epithelia. *Cell*. 2010;143(6):911-23.
2. Kollberg H, Mossberg B, Afzelius BA, Philipson K, Camner P. Cystic fibrosis compared with the immotile-cilia syndrome. A study of mucociliary clearance, ciliary ultrastructure, clinical picture and ventilatory function. *Scand J Respir Dis*. 1978;59(6):297-306.
3. Lethem MI, James SL, Marriott C, Burke JF. The origin of DNA associated with mucus glycoproteins in cystic fibrosis sputum. *Eur Respir J*. 1990;3(1):19-23.
4. Smith AL, Redding G, Doershuk C, Goldmann D, Gore E, Hilman B, et al. Sputum changes associated with therapy for endobronchial exacerbation in cystic fibrosis. *J Pediatr*. 1988;112(4):547-54.
5. Mall M, Grubb BR, Harkema JR, O'Neal WK, Boucher RC. Increased airway epithelial Na<sup>+</sup> absorption produces cystic fibrosis-like lung disease in mice. *Nat Med*. 2004;10(5):487-93.
6. Graham A, Hasani A, Alton EW, Martin GP, Marriott C, Hodson ME, et al. No added benefit from nebulized amiloride in patients with cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 1993;6(9):1243-8.
7. Knowles MR, Church NL, Waltner WE, Yankaskas JR, Gilligan P, King M, et al. Aerosolized amiloride as treatment of cystic fibrosis lung disease: a pilot study. *Adv Exp Med Biol*. 1991;290:119-28.
8. Bowler IM, Kelman B, Worthington D, Littlewood JM, Watson A, Conway SP, et al. Nebulised amiloride in respiratory exacerbations of cystic fibrosis: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child*. 1995;73(5):427-30.
9. Pons G, Marchand MC, d'Athis P, Sauvage E, Foucard C, Chaumet-Riffaud P, et al. French multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial on nebulized amiloride in cystic fibrosis patients. The Amiloride-AFLM Collaborative Study Group. *Pediatr Pulmonol*. 2000;30(1):25-31.
10. Donaldson SH, Bennett WD, Zeman KL, Knowles MR, Tarran R, Boucher RC. Mucus clearance and lung function in cystic fibrosis with hypertonic saline. *N Engl J Med*. 2006;354(3):241-50.
11. Zhou Z, Treis D, Schubert SC, Harm M, Schatterny J, Hirtz S, et al. Preventive but not late amiloride therapy reduces morbidity and mortality of lung disease in betaENaC-overexpressing mice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(12):1245-56.
12. Robinson M, Regnis JA, Bailey DL, King M, Bautovich GJ, Bye PT. Effect of hypertonic

- saline, amiloride, and cough on mucociliary clearance in patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153(5):1503-9.
13. King M, Dasgupta B, Tomkiewicz RP, Brown NE. Rheology of cystic fibrosis sputum after in vitro treatment with hypertonic saline alone and in combination with recombinant human deoxyribonuclease I. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156(1):173-7.
  14. Eagon RG, Phibbs PV Jr. Kinetics of transport of glucose, fructose, and mannitol by *Pseudomonas aeruginosa*. *Can J Biochem.* 1971;49(9):1031-41.
  15. Phibbs PV Jr, Eagon RG. Transport and phosphorylation of glucose, fructose, and mannitol by *Pseudomonas aeruginosa*. *Arch Biochem Biophys.* 1970;138(2):470-82.
  16. Wills PJ, Hall RL, Chan W, Cole PJ. Sodium chloride increases the ciliary transportability of cystic fibrosis and bronchiectasis sputum on the mucus-depleted bovine trachea. *J Clin Invest.* 1997;99(1):9-13.
  17. Robinson M, Hemming AL, Regnis JA, Wong AG, Bailey DL, Bautovich GJ, et al. Effect of increasing doses of hypertonic saline on mucociliary clearance in patients with cystic fibrosis. *Thorax.* 1997;52(10):900-3.
  18. Brown AW, Laube BL, Zeman K, Lechtzin N, Sharpless G, Wu J, et al. Durability of hypertonic saline for enhancing mucociliary clearance in cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology.* 2010;45(S33): 303.
  19. Elkins MR, Robinson M, Rose BR, Harbour C, Moriarty CP, Marks GB, et al. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 2006;354(3):229-40.
  20. Amin R, Subbarao P, Jabar A, Balkovec S, Jensen R, Kerrigan S, et al. Hypertonic saline improves the LCI in paediatric patients with CF with normal lung function. *Thorax.* 2010;65(5):379-83.
  21. Amin R, Subbarao P, Lou W, Jabar A, Balkovec S, Jensen R, et al. The effect of dornase alfa on ventilation inhomogeneity in patients with cystic fibrosis. *Eur Respir J.* 2011;37(4):806-12.
  22. Subbarao P, Balkovec S, Solomon M, Ratjen F. Pilot study of safety and tolerability of inhaled hypertonic saline in infants with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2007;42(5):471-6.
  23. Dellon EP, Donaldson SH, Johnson R, Davis SD. Safety and tolerability of inhaled hypertonic saline in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2008;43(11):1100-6.
  24. Rosenfeld M, Davis S, Brumback L, Daniel S, Rowbotham R, Johnson R, et al. Inhaled hypertonic saline in infants and toddlers with cystic fibrosis: short-term tolerability, adherence, and safety. *Pediatr Pulmonol.* 2011;46(7):666-71.
  25. Elkins MR, Tingpej P, Moriarty CP, Yozghatlian V, Rose BR, Harbour C, et al. Tolerability of hypertonic saline when delivered rapidly via the eFlow® rapid nebulizer in subjects with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2006;4(S29):292.
  26. Buonpensiero P, De Gregorio F, Sepe A, Di Pasqua A, Ferri P, Siano M, et al. Hyaluronic acid improves "pleasantness" and tolerability of nebulized hypertonic saline in a cohort of patients with cystic fibrosis. *Adv Ther.* 2010;27(11):870-8.
  27. O'Connell OJ, O'Farrell C, Harrison MJ, Eustace JA, Henry MT, Plant BJ. Nebulized hypertonic saline via positive expiratory pressure versus via jet nebulizer in patients with severe cystic fibrosis. *Respir Care.* 2011;56(6):771-5.
  28. Wills PJ, Chan WM, Hall RL, Cole PJ. Ciliary transportability of sputum is governed by its osmolality. In: Baum GL, Priel Z, Roth Y, Liron N, Orfield EJ, eds. *Cilia, Mucus and Microciliary Interactions.* New York: Marcel Dekker; 1998. p. 281-4.
  29. Robinson M, Daviskas E, Eberl S, Baker J, Chan HK, Anderson SD, et al. The effect of inhaled mannitol on bronchial mucus clearance in cystic fibrosis patients: a pilot study. *Eur Respir J.* 1999;14(3):678-85.
  30. Charlton B, Lassig A. Inhaled dry powder mannitol (bronchitol) improves FEV<sub>1</sub> in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2006;5 (Suppl 1):S11.
  31. Daviskas E, Anderson SD, Jaques A, Charlton B. Inhaled mannitol improves the hydration and surface properties of sputum in patients with cystic fibrosis. *Chest.* 2010;137(4):861-8.
  32. Teper A, Jaques A, Charlton B. Inhaled mannitol in patients with cystic fibrosis: A randomised open-label dose response trial. *J Cyst Fibros.* 2011;10(1):1-8.
  33. Bilton D, Robinson P, Cooper P, Gallagher CG, Kolbe J, Fox H, et al. Inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: an efficacy and safety study. *Eur Respir J.* 2011;38(5):1071-80.
  34. Minasian C, Wallis C, Metcalfe C, Bush A. Comparison of inhaled mannitol, daily rDNAse and a combination of both in children with cystic fibrosis: a randomised trial. *Thorax.* 2010;65(1):51-6.
  35. Smith JJ, Travis SM, Greenberg EP, Welsh MJ. Cystic fibrosis airway epithelia fail to kill bacteria because of abnormal airway surface fluid. *Cell.* 1996;85(2):229-36.
  36. Goldman MJ, Anderson GM, Stolzenberg ED, Kari UP, Zasloff M, Wilson JM. Human beta-defensin-1 is a salt-sensitive antibiotic in lung that is inactivated in cystic fibrosis. *Cell.* 1997;88(4):553-60.
  37. Bartholdson SJ, Brown AR, Mewburn BR, Clarke DJ, Fry SC, Campopiano DJ, et al. Plant host and sugar alcohol induced exopolysaccharide biosynthesis in the Burkholderia cepacia complex. *Microbiology.* 2008;154(Pt 8):2513-21.
  38. Caputo A, Caci E, Ferrera L, Pedemonte N, Barsanti C, Sondo E, et al. TMEM16A, a membrane protein associated with calcium-dependent chloride channel activity. *Science.* 2008;322(5901):590-4.
  39. Yang YD, Cho H, Koo JY, Tak MH, Cho Y, Shim WS, et al. TMEM16A confers receptor-activated calcium-dependent chloride conductance. *Nature.* 2008;455(7217):1210-5.
  40. Schroeder BC, Cheng T, Jan YN, Jan LY. Expression cloning of TMEM16A as a calcium-activated chloride channel subunit. *Cell.* 2008;134(6):1019-29.
  41. Gobran LI, Xu ZX, Lu Z, Rooney SA. P2u purinoceptor stimulation of surfactant secretion coupled to phosphatidylcholine hydrolysis in type II cells. *Am J Physiol.* 1994;267(5 Pt 1):L625-33.
  42. Yerxa BR, Sabater JR, Davis CW, Stutts MJ, Lang-Furr M, Picher M, et al. Pharmacology of INS37217 [P(1)-(uridine 5')-P(4)-(2'-deoxycytidine 5')] tetraphosphate, tetrasodium salt], a next-generation P2Y(2) receptor agonist for the treatment of cystic fibrosis. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002;302(3):871-80.
  43. Deterding R, Retsch-Bogart G, Milgram L, Gibson R, Daines C, Zeitlin PL, et al. Safety and tolerability of denufosal tetrasodium inhalation solution, a novel P2Y2 receptor agonist: results of a phase 1/phase 2 multicenter study in mild to moderate cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2005;39(4):339-48.
  44. Kellerman D, Evans R, Mathews D, Shaffer C. Inhaled P2Y2 receptor agonists as a treatment for patients with Cystic Fibrosis lung disease. *Adv Drug Deliv Rev.* 2002;54(11):1463-74.
  45. Deterding RR, Lavange LM, Engels JM, Mathews DW, Coquillet SJ, Brody AS, et al. Phase 2 randomized safety and efficacy trial of nebulized denufosal tetrasodium in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(4):362-9.
  46. Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, Burns JL, Quittner AL, Cibene DA, et al. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;290(13):1749-56.
  47. Quan JM, Tiddens HA, Sy JP, McKenzie SG, Montgomery MD, Robinson PJ, et al. A two-year randomized, placebo-controlled trial of dornase alfa in young patients with cystic fibrosis with mild lung function abnormalities. *J Pediatr.* 2000;139(6):813-20.
  48. Noone P, Foy C, Shaffer C, Mathews D, Schaberg A, Boucher RC, et al. Dose-effect for a novel P2Y2 agonist (INS37217) to induce chloride secretion across normal and CF airway epithelia. *Pediatr Pulmonol.* 2003;36(S25): 248.
  49. Accurso FJ, Moss RB, Wilmott RW, Anbar RD, Schaberg AE, Durham TA, et al. Denufosal tetrasodium in patients with cystic fibrosis and normal to mildly impaired lung function. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(5):627-34.
  50. Accurso FJ, Schaberg A, Durham T, Ratjen F, Johnson C. Pulmonary function decline over one year in cystic fibrosis patients: an exploratory analysis of the phase 3 (Tiger-1) trial of aerosolized denufosal. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:A2507.
  51. Henke DC, Stutts MJ, Harvey R, Molina L. Bioelectric and fluid transport effects of the nonadecapeptide 2622U90 (Duramycin) in normal human, cystic fibrosis airway epithelium and canine airways. *Pediatr Pulmonol.* 1998; 26(S17): 238.
  52. Zeitlin PL, Boyle MP, Guggino WB, Molina L. A phase I trial of intranasal Moli1901 for cystic fibrosis. *Chest.* 2004;125(1):143-9.
  53. Grasmann H, Stehling F, Brunar H, Widmann R, Laliberte TW, Molina L, et al. Inhalation of Moli1901 in patients with cystic fibrosis. *Chest.* 2007;131(5):1461-6.
  54. Lancovotide (Moli 1901) Inhalation Solution study in Adolescents and Adults with Cystic Fibrosis. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00671736?term=lancovotide&rank=1>

55. Boat TF, Cheng PW, Iyer RN, Carlson DM, Polony I. Human respiratory tract secretion. Mucous glycoproteins of nonpurulent tracheobronchial secretions, and sputum of patients with bronchitis and cystic fibrosis. *Arch Biochem Biophys*. 1976;177(1):95-104.
56. Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, Morris EM, Nash ML, Ramsey BW, et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. *N Engl J Med*. 1994;331(10):637-42.
57. McCoy K, Hamilton S, Johnson C. Effects of 12-week administration of dornase alfa in patients with advanced cystic fibrosis lung disease. Pulmozyme Study Group. *Chest*. 1996;110(4):889-95.
58. Cimmino M, Nardone M, Cavaliere M, Plantulli A, Sepe A, Esposito V, et al. Dornase alfa as postoperative therapy in cystic fibrosis sino-nasal disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;131(12):1097-101.
59. Grasemann H, Lax H, Treseler JW, Colin AA. Dornase alpha and exhaled NO in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2004;38(5):379-85.
60. Furuya ME, Lezana-Fernández JL, Vargas MH, Hernández-Sierra JF, Ramírez-Figueroa JL. Efficacy of human recombinant DNase in pediatric patients with cystic fibrosis. *Arch Med Res*. 2001;32(1):30-4.
61. Robinson TE, Goris ML, Zhu HJ, Chen X, Bhise P, Sheikh F, et al. Dornase alfa reduces air trapping in children with mild cystic fibrosis lung disease: a quantitative analysis. *Chest*. 2005;128(4):2327-35.
62. Konstan MW, Wagener JS, Pasta DJ, Millar SJ, Jacobs JR, Yegin A, et al. Clinical use of dornase alpha is associated with a slower rate of FEV1 decline in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2011;46(6):545-53.
63. Nasr SZ, Kuhns LR, Brown RW, Hurwitz ME, Sanders GM, Strouse PJ. Use of computerized tomography and chest x-rays in evaluating efficacy of aerosolized recombinant human DNase in cystic fibrosis patients younger than age 5 years: a preliminary study. *Pediatr Pulmonol*. 2001;31(5):377-82.
64. Berge MT, Wiel E, Tiddens HA, Merkus PJ, Hop WC, de Jongste JC. DNase in stable cystic fibrosis infants: a pilot study. *J Cyst Fibros*. 2003;2(4):183-8.
65. Fiel SB, Fuchs HJ, Johnson C, Gonda I, Clark AR. Comparison of three jet nebulizer aerosol delivery systems used to administer recombinant human DNase I to patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme rhDNase Study Group. *Chest*. 1995;108(1):153-6.



## Capítulo 19

# ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS ANTIMICROBIANAS

### Estela Pérez Ruiz

Sección de Neumología Infantil. Servicio de Pediatría  
Hospital Regional Universitario Carlos Haya (Materno-Infantil). Málaga

### Pilar Caro Aguilera

Sección de Neumología Infantil. Servicio de Pediatría  
Hospital Regional Universitario Carlos Haya (Materno-Infantil). Málaga

## INTRODUCCIÓN

La terapia antibiótica en pacientes con Fibrosis Quística (FQ) está dirigida a la prevención, erradicación y control de la infección respiratoria. Sin una adecuada terapia antibiótica, los lactantes con FQ presentan un mayor riesgo de infección precoz e inflamación, progresando finalmente hacia el fallo respiratorio crónico (1). El tratamiento precoz e intensivo de las primeras colonizaciones, como la de *Pseudomonas aeruginosa* (PA), la mejoría en las estrategias del tratamiento de las reagudizaciones, así como de la infección crónica, han logrado disminuir la morbilidad de estos pacientes y un aumento en la supervivencia durante los últimos años (2).

La infección-colonización bronquial en los enfermos con FQ suele presentar una cronología singular. En las fases iniciales de la enfermedad, en los primeros meses de la vida, estos enfermos sufren colonizaciones por *Haemophilus influenzae* (HI) y *Staphylococcus aureus* (SA). Generalmente, estos microorganismos pueden erradicarse con el tratamiento adecuado, si bien, sobre todo en el caso de SA es posible que se establezca una infección crónica. En edades más tardías, casi la totalidad de los pacientes presentan colonización por PA (hasta un 80% a edad igual o superior a los 18 años) (3,4), la cual se ha asociado al deterioro progresivo e irreversible de la función pulmonar, siendo la infección endobronquial crónica por este microorganismo la causa más importante de morbimortalidad en estos pacientes (5).

El uso de antibióticos en FQ difiere de su uso en pacientes no afectados de la enfermedad, ya que la indicación del tratamiento antibiótico es menos restrictiva, tratándose, por lo general, los patógenos bacterianos aislados en las muestras respiratorias (1). La monitorización del cultivo de esputo, o de las muestras orofaríngeas obtenidas en niños pequeños no colaboradores, es importante para identificar los microorganismos implicados y determinar su perfil de sensibilidad antibiótica (6). Aunque en muchas ocasiones el cultivo de las secreciones orofaríngeas constituye la única muestra disponible, no siempre representa un indicador real de la infección del tracto respiratorio inferior; así, para la colonización por PA se han descrito valores predictivos positivos entre el 40-80%, aunque con



aceptables valores predictivos negativos, encontrándose entre el 70-97% cuando se comparan las muestras de exudados orofaríngeos con cultivos de lavado broncoalveolar (7). El resultado positivo de un cultivo de esputo, o exudado orofaríngeo, generalmente condiciona el inicio de un tratamiento antibiótico, especialmente cuando existen síntomas asociados. Esto supone un abordaje diferente al de la población general, en la cual la mayoría de las infecciones respiratorias se resuelven sin necesidad de empleo de antibióticos. En contraposición, en FQ la infección crónica y progresiva del tracto respiratorio inferior comienza en las primeras etapas de la enfermedad y es, posiblemente, inevitable, a menos que se usen tratamientos antibióticos también de forma precoz (1).

El tratamiento antibiótico, por tanto, va a estar indicado en las siguientes situaciones:

- Tratamiento precoz y agresivo en el primer aislamiento de PA.
- Tratamiento de las exacerbaciones.
- Tratamiento crónico de mantenimiento.

Los pacientes con FQ presentan particularidades farmacocinéticas diferentes a los individuos sanos, especialmente con los aminoglucósidos y los betalactámicos. El volumen de distribución de estos fármacos está aumentado, existe un mayor aclaramiento por vía renal y, en consecuencia, su vida media está disminuida (5). Por tanto, se deben establecer medidas destinadas a salvar estas diferencias, como son el uso de dosis más elevadas y su administración durante períodos de tiempo más prolongados. Las altas dosis de aminoglucósidos hacen precisa la monitorización de sus niveles séricos, dado el riesgo potencial de ototoxicidad y nefrotoxicidad, siendo adecuado realizar niveles séricos, como mínimo, al inicio de cada semana de tratamiento.

En cuanto a la vía de administración, los antibióticos se pueden administrar por vía oral, inhalada o intravenosa, en función de la situación clínica del paciente, del patógeno aislado y de su antibiograma. El frecuente empleo de antibióticos por vía endovenosa aumenta la incidencia de reacciones de hipersensibilidad asociada a medicamentos. La tolerancia antibiótica puede ser inducida, siguiendo protocolos de desensibilización; si durante la misma el paciente experimenta una nueva reacción, el procedimiento debe ser interrumpido y no se deben realizar nuevos intentos de administración (1).

## TRATAMIENTO FRENTE A *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

Existe acuerdo generalizado en el tratamiento antibiótico del primer aislamiento de PA en pacientes con FQ; en ese momento, la inflamación y el daño tisular acaban de comenzar. No obstante, la erradicación de este patógeno no siempre es posible. Por ello, se ha sugerido que un tratamiento contra PA antes de su primer aislamiento podría tener un efecto preventivo. A este respecto, un estudio randomizado, triple ciego, de tres años de duración, que incluyó a 65 niños con FQ sin infección por PA, a los que administraron ciclos de 21 días de tratamiento con ciprofloxacino oral y colistina inhalada cada 3 meses *versus* placebo, no mostró reducción del riesgo de infección inicial por PA ni de infección crónica en niños con FQ no colonizados previamente (8). Actualmente, el tratamiento profiláctico en ciclos intermitentes no está recomendado, pero hay estudios en proceso sobre la administración de terapia profiláctica de forma continua (9).

Los primeros aislamientos de PA son típicamente cepas no mucosas, con alta susceptibilidad a antibióticos y una baja densidad bacteriana. Su persistencia en las vías aéreas del paciente con FQ, sin embargo, está relacionada con su capacidad para formar una matriz (biofilm) de polisacáridos (alginato), proteínas y ADN extracelular. Este biofilm hace a las bacterias (cepas mucosas) resistentes a antibióticos, a la fagocitosis y a otros componentes de la inmunidad innata y adquirida del organismo. En el interior del biofilm, además, se establece un gradiente de nutrientes y oxígeno desde la parte superior a la inferior, de forma que las bacterias localizadas en las áreas menos nutridas disminuyen su actividad metabólica y aumentan el tiempo de división. Estas bacterias atenuadas son las responsables de la tolerancia antibiótica. Así mismo, el crecimiento de las bacterias en el biofilm se asocia a un incremento en el número

de mutaciones. La formación del biofilm puede prevenirse mediante una terapia antibiótica o un tratamiento precoz agresivo y, una vez establecido, debe tratarse con un tratamiento antibiótico crónico (10).

En consecuencia, el abordaje terapéutico de este microorganismo tendrá connotaciones diferentes según se trate de una colonización inicial, con o sin signos de infección, colonización intermitente, colonización crónica y exacerbación clínica.

La relevancia clínica y evolutiva que supone la infección por PA ha dado lugar a la publicación de diferentes consensos en Europa (11), Estados Unidos (12), España (13) y protocolos de actuación como los recientemente publicados en nuestro país por la Sociedad Española de Neumología Pediátrica (14) y la Sociedad Española de Patología de Aparato Respiratorio (15). En ellos quedan reflejadas las indicaciones del tratamiento antibiótico contra PA, que se establecen como:

- Tratamiento precoz y agresivo, ante el primer aislamiento, con antibióticos inhalados y antibióticos por vía oral o endovenosa.
- Tratamiento de mantenimiento con antibióticos inhalados, con o sin antibióticos orales o intravenosos.
- Tratamiento de las exacerbaciones pulmonares con antibióticos orales o intravenosos.

### TRATAMIENTO DEL PRIMER AISLAMIENTO (PRIMOCOLONIZACIÓN)

La primocolonización por PA se define por la detección del primer cultivo positivo a PA en el árbol bronquial, se acompañe o no de signos de infección broncopulmonar (6).

La colonización-infección crónica por este microorganismo se relaciona claramente con una mayor morbilidad y mortalidad en el paciente con FQ, por lo que en la actualidad se recomienda, de forma global, un tratamiento precoz e intensivo ante su primer aislamiento como medida eficaz para evitar el deterioro en la función pulmonar derivado de la colonización crónica por este patógeno (16,17).

**Tabla 1** Propuesta de tratamiento antibiótico en los patógenos más comunes en fibrosis quística

Microorganismo	Indicación antibioticoterapia	Antibiótico empírico	Vía administración	Duración
<i>Staphylococcus aureus</i> meticilin sensible	Profilaxis controvertida	Cefaclor	Oral	Continuada hasta los 4 años de edad
	Inicio desde el diagnóstico de la enfermedad, en los niños < 2 años	Cloxacilina		
	Tratamiento solo en caso de exacerbaciones	Amoxicilina-clavulánico Cloxacilina	Oral	2-3 semanas
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Primer aislamiento (Primocolonización)	Colistina o tobramicina +	Inhalada	6-12 meses (Negativización en 3 cultivos, practicados con intervalo mínimo de 2 meses)
		Ciprofloxacino	Oral	3 semanas
	Exacerbación leve	Ciprofloxacino	Oral	2 semanas
	Exacerbación moderada-grave	Ceftazidima o cefepime + Amikacina o tobramicina Meropenem Piperacilina-tazobactam Ciprofloxacino Aztreonam	Intravenosa	2-3 semanas

Tomado de Ref. 19.

Han sido muchos y variados los tratamientos antibióticos que se han ensayado para el tratamiento de la primoinfección por PA, pero la mejor estrategia terapéutica y la duración de la misma están aún por definir. El tratamiento óptimo sería aquel que fuera bien tolerado, con pocos efectos adversos, que mostrara la mejor efectividad para

la erradicación de PA y que se hubiera ensayado mediante estudios randomizados (18). Los regímenes que han demostrado una respuesta satisfactoria contemplan el empleo de un antibiótico vía sistémica (oral, en ausencia de datos de exacerbación clínica, o endovenosa, si la hubiera), durante 21 días y un antibiótico por vía inhalatoria (19) (Tabla 1). Los antibióticos más frecuentemente empleados en la actualidad con resultados satisfactorios medidos en tiempo de recurrencia del aislamiento de PA en los cultivos de muestras respiratorias, son tobramicina solución para inhalación (20), o colistina (21,22). Al mes, se debe repetir el cultivo. Si de nuevo se aísla PA, se administra un nuevo ciclo de ciprofloxacino oral de 21 o 30 días, manteniendo la antibioterapia inhalada. Pasados 2 meses más, se realiza un nuevo cultivo, y si todavía persiste positivo, se debe instaurar un ciclo de antibióticos endovenosos de 14 días de duración. Si a pesar de estas estrategias se sigue identificando el microorganismo en los cultivos, se ha de considerar que se ha producido una colonización crónica. Si, por el contrario, el cultivo se ha negativizado, la terapia inhalada deberá mantenerse, al menos, durante 6-12 meses, pudiendo suspenderse si se mantiene negativo (13-15). Los antibióticos, así como las dosis utilizadas, se detallan en la Tabla 2.

Tabla 2		Antibióticos empleados en fibrosis quística	
Nombre genérico	Vía de administración	Dosis	
		Niños	Adultos
Amoxicilina-Clavulánico	Oral	40-80 mg/kg/día c/8 h	500-875 mg/8 h
	Intravenosa	100-150 mg/kg/día c/8 h	0,5-2 g/6-8 h
Cefaclor	Oral	20-40 mg/kg/día c/8-12 h	
Cefuroxima axetilo	Oral	30-40 mg/kg/día c/12h	250-500mg/12h
Cloxacilina	Oral	50 mg/kg/día c/6 h	0,5-1g/4-6 h
	Intravenosa	100 mg/kg/día c/6 h	1-3 g/4-6 h
Piperacilina-Tazobactam	Intravenosa	200 mg/kg/día c/8 h	2/0,25-4/0,5 g c/6-8 h
Ceftazidima	Intravenosa	150 mg/kg/día c/8 h	2 g/8 h
Cefepima	Intravenosa	150 mg/kg/día c/8 h	2 g/8 h
Aztreonam	Intravenosa	150 mg/k/día c/8 h	2 g/8 h
Imipenem	Intravenosa	60-100 mg/kg/día c/6 h	0,5-1 g/6 h
Meropenem	Intravenosa	60 mg/kg/día c/8 h	0,5-1 g/8 h
Amikacina	Intravenosa	15 mg/Kg/día c/24 h	1 g/24 h
Tobramicina	Intravenosa	5-10 mg/kg/día c/24 h	240-300 mg/24 h
	Inhalada	300 mg/12 h	300 mg/12 h
Gentamicina	Intravenosa	6-15 mg/kg/día c/24 h	240 mg/24 h
Ciprofloxacino	Oral	20-40 mg/kg/día c/12 h	500-750 mg/12 h
	Intravenosa	10-20 mg/kg/día c/12 h	200-400 mg/12 h
Levofloxacino	Oral		250-500 mg/12-24 h
	Intravenosa		250-500 mg/24 h
Colistina	Inhalada	1-2 MU/12 h	1-2 MU/12 h
	Intravenosa	50.000 U/Kg/día	2.000.000 U/8 h
Trimetoprim-Sulfametoxazol	Oral	8-12 mg/kg/día c/12 h	160 mg/12 h
	Intravenosa	20 mg/kg/día c/12 h (Dosis de trimetoprim)	(Dosis de trimetoprim)
Vancomicina	Intravenosa	60 mg/Kg/día c/12 h	1 g/12 h

Tomado de Ref. 19.

En cuanto a la terapia inhalada, no hay estudios que muestren diferencias en cuanto a eficacia entre los antibióticos más utilizados, colistina y tobramicina. En una revisión sistemática de la Cochrane se concluye que el uso de antibióticos nebulizados, solos o en combinación con antibiótico oral, es mejor que no tratar la infección precoz por PA, pero que no hay evidencia suficiente para establecer qué estrategia terapéutica debe ser usada para la primoinfección por PA (23).

El empleo de antibioterapia inhalada permite obtener un mayor depósito del fármaco a nivel local, en la vía aérea, a la vez que disminuye la exposición y el efecto tóxico en el resto del organismo. Clásicamente, se han administrado mediante nebulizadores tipo jet y compresores de alto flujo (superior a 6-8 L/min), los cuales precisan de unos 7-15 minutos para la nebulización continuada de cada dosis, produciéndose además pérdida de la misma al aire ambiente. Hoy, aunque la opción anterior sigue vigente, se dispone de aparatos electrónicos de malla vibradora, como los sistemas e-Flow® y I-neb®, que aportan algunas ventajas como ser más manejables por su menor tamaño, y más rápidos

y silenciosos, mejorando la calidad de vida de los pacientes (24,25). El sistema I-neb® aporta además la novedad de incorporar el sistema AAD® (*Adaptive Aerosol Delivery*) que analiza el ritmo respiratorio y solo administra el fármaco durante la inspiración y cuando se realiza la técnica inhalatoria de manera correcta, dando lugar a un mayor aprovechamiento del antibiótico y sin contaminación ambiental (26). No obstante, un estudio comparativo reciente ha mostrado un menor depósito pulmonar de tobramicina con el sistema e-Flow® que con los nebulizadores tipo jet, aunque este resultado debe interpretarse con cautela por limitaciones estadísticas, al incluir un reducido número de pacientes (27). Con el dispositivo e-Flow® se pueden nebulizar tanto colistina como tobramicina y algunos otros fármacos inhalados, mientras que con el sistema I-neb® solo colistina. Debe tenerse en cuenta, no obstante, que ante la entrada en el mercado de una gran variedad de dispositivos, se debe intentar simplificar la terapia y no caer en el uso indiscriminado de los mismos, utilizando específicamente uno de ellos para cada fármaco (18).

Los intentos por validar nuevos antibióticos inhalados y nuevos sistemas de administración para su uso en FQ, son una constante en este ámbito. Entre los nuevos antibióticos, se han publicado estudios en fase 3 de aztreonam lisi-na y en fase 2 de fosfomicina con resultados esperanzadores. Distintas formulaciones para inhalación de quinolonas y amikacina están siendo estudiadas (4,25). En cuanto a los sistemas de inhalación, existen estudios realizados con formulaciones en polvo seco de tobramicina (28-31) y de colistina (32). La evolución en la terapia inhalada desde los nebulizadores tipo jet a los inhaladores de polvo seco o dispositivos MDI incorpora la gran ventaja de que el tiempo requerido para la administración de cada dosis es menor a un tercio del tiempo que precisa una nebulización en los sistemas clásicos, y de este hecho parece derivarse una mejor adhesión terapéutica (4).

El principal efecto adverso de los antibióticos inhalados es el broncoespasmo, desencadenado por las sustancias aditivas (sulfitos y fenoles), por la osmolaridad de la solución y por el propio fármaco. En estos casos se recomienda utilizar broncodilatadores previamente a su inhalación (24), y emplear preparaciones farmacológicas libres de aditivos o con soluciones isoosmolares. Es recomendable controlar la función renal y realizar una audiometría anual en tratamientos prolongados, pese a la ausencia de evidencia de nefro u ototoxicidad (5).

El antibiótico oral más empleado es el ciprofloxacino. Tras la publicación de estudios ecográficos y de resonancia magnética en pacientes con FQ que recibieron ciprofloxacino y que no han evidenciado efectos adversos, su uso no está restringido en la edad pediátrica, aunque la experiencia en niños menores de 5 años es limitada. Sí se ha descrito fotosensibilidad, que es controlable con el uso de protectores solares (24).

## TRATAMIENTO CRÓNICO DE MANTENIMIENTO

La colonización crónica por PA se define como el aislamiento de dicho patógeno en todos los cultivos de control realizados al paciente en su seguimiento clínico, o bien, la presencia en 3 de ellos (separados por un mes) durante un período de 6 meses (14). El tratamiento de mantenimiento tiene como objetivos retrasar la instauración de la colonización crónica por PA (un reciente estudio retrospectivo muestra que hasta un 60% de los pacientes consiguen un aclaramiento de PA cepa mucosa después de un año de su primer aislamiento (33)), reducir la carga bacteriana para disminuir el número y gravedad de las exacerbaciones pulmonares y enlentecer el círculo infección-inflamación que conduce a la disminución de la función pulmonar y al daño pulmonar irreversible (34).

Aunque hace años se postuló la utilidad de tratamientos antibióticos intravenosos programados (35) cada 3-4 meses, incluso en pacientes clínicamente estables, en el momento actual no existen evidencias suficientes para el apoyo de dicha práctica. El tratamiento a largo plazo en la fase estable contempla, en la mayoría de los centros, la administración de terapia inhalatoria antimicrobiana diaria. Los antibióticos más frecuentemente empleados son los mismos (tobramicina y colistina) y a la misma dosis que en la pauta de primocolonización (Tablas 1 y 2). La tobramicina se emplea en ciclos alternos de 28 días y la colistina de forma continua, ambos dos veces al día (36,37). En una reciente revisión Cochrane, los autores concluyen que la terapia inhalada mantenida mejora la función pulmonar y reduce las exacerbaciones, pero sin que existan datos para conocer la duración temporal del efecto sobre

el desarrollo de resistencias (38). Algunos de los estudios más actuales están dirigidos a mejorar la adherencia terapéutica mediante acortamiento de los tiempos de administración con el uso de los nuevos compresores de membrana vibratoria (39).

La colonización crónica por PA supone el progresivo reemplazo de cepas no mucosas por cepas mucosas, con el aumento de la resistencia antimicrobiana que este hecho implica. En este sentido, se ha considerado el uso de macrólidos vía oral, de forma prolongada, en pacientes con colonización crónica por este patógeno en relación al efecto modulador de la inflamación y de la inmunidad que pudieran ejercer, aunque durante muchos años se abogara por un efecto directo anti-PA (40). El más usado es la azitromicina, probablemente por su mayor vida media, lo que permite su administración en una sola dosis diaria en pacientes ya polimedicados, y por su metabolización hepática, ya que no interfiere en la actividad del enzima P-450, lo que hace que no presente interacciones con otros fármacos. Además, la azitromicina ha demostrado que en tratamientos prolongados, superiores a tres meses, mejora la función pulmonar (41).

### TRATAMIENTO DE LAS EXACERBACIONES PULMONARES

Los pacientes con FQ en el curso de su enfermedad presentan reagudizaciones o exacerbaciones de la infección pulmonar, no necesariamente manifestadas mediante síntomas respiratorios (en ocasiones, solo se advierte un estancamiento ponderal o pérdida de apetito (Tabla 3)), por lo que pueden ser difíciles de reconocer, si bien, suelen acompañarse de un deterioro funcional. En estas circunstancias es necesario iniciar un tratamiento antibiótico, más o menos agresivo, con el fin de restablecer la situación clínica y funcional previa del paciente (42).

**Tabla 3** Síntomas y signos que pueden indicar una exacerbación aguda

Aumento de la tos y/o secreciones bronquiales
Cambio en el volumen, apariencia y color de la expectoración
Aparición de hemoptisis o expectoración hemoptoica
Aumento de la frecuencia respiratoria o de la disnea
Nuevos hallazgos en la auscultación pulmonar
Nuevos infiltrados en la radiografía de tórax
Deterioro de las pruebas de función pulmonar
Pérdida del apetito, decaimiento, pérdida de peso
Fatiga o disminución de la tolerancia al ejercicio
Fiebre > 38°C
Leucocitosis y/o aumento de velocidad de eritrosedimentación

En pacientes con infección crónica por PA, prescribir pautas orales de ciprofloxacino durante dos semanas en exacerbaciones respiratorias leves con el objetivo de prevenir una exacerbación más importante y evitar la necesidad de un tratamiento endovenoso, constituye una pauta común. No obstante, no existe una evidencia clínica sólida que soporte esta práctica (43).

La cepa causante de las reagudizaciones suele ser, en la mayoría de los casos, la misma que en la fase estable, por lo que se puede iniciar un tratamiento empírico basado en los cultivos previos que se recogen de forma periódica, modificándolo ulteriormente según el perfil de sensibilidades del patógeno aislado en el cultivo extraído al inicio de la terapia. No obstante, muchos clínicos dedicados al tratamiento de pacientes con FQ tratan con antibioterapia anti-PA a los pacientes que presentaron colonización previa por este patógeno, incluso si se hubo considerado que fue erradicado. El manejo de la exacerbación pulmonar en pacientes con colonización crónica por PA sin ningún factor precipitante identificado, plantea una serie de interrogantes aún no resueltos como qué antibiótico emplear, cuándo usar la vía endovenosa, instaurar monoterapia o emplear una combinación de fármacos, y con qué frecuencia y durante cuánto tiempo mantener el tratamiento (44).

La elección de la vía de administración se debe realizar en función de la gravedad de la exacerbación. En las leves o moderadas puede intentarse una terapia vía oral, y en el caso de exacerbación moderada o grave se elegirá la vía endovenosa. El régimen del tratamiento antibiótico puede ser hospitalario o domiciliario en función de la situación clínica del paciente, la gravedad de la exacerbación y el ambiente sociofamiliar (2).

### Tratamiento oral

Solo hay disponible un grupo de antibióticos anti-PA que presenta una adecuada biodisponibilidad vía oral, las fluorquinolonas. El ciprofloxacino es el más comúnmente usado de este grupo y es del que se dispone de mayor experiencia. Si se elige esta vía de administración, la única opción para administrar un segundo antibiótico es hacerlo de forma nebulizada (colistina o tobramicina) (44). Se recomienda administrar ciclos de dos o tres semanas que se pueden repetir con intervalos de tres meses para evitar la aparición de resistencias.

### Tratamiento endovenoso hospitalario

En el tratamiento endovenoso anti-PA se recomienda el empleo combinado de diferentes antibióticos con la finalidad de reducir la aparición de resistencias que podría, por el contrario, verse favorecida con la monoterapia. Se deben emplear fármacos con diferentes mecanismos de acción para aprovechar el efecto sinérgico. Se ha publicado que la resistencia que desarrollan los microorganismos *in vitro* es transitoria y potencialmente reversible si se deja de utilizar el antibiótico, al menos por un tiempo (44). La terapia de elección en la mayoría de los centros asocia un betalactámico, como la ceftazidima, y un aminoglucósido, con frecuencia tobramicina (Tablas 1 y 2). No obstante, se han ensayado otras combinaciones como meropenem y tobramicina con resultados similares (45). Los aminoglucósidos tienen un efecto bactericida cuya potencia depende de la concentración sérica que alcance, con un significativo efecto postantibiótico. El empleo de una sola dosis diaria es preferible al uso de múltiples dosis, generalmente tres, ya que su administración en una sola dosis proporciona una alta concentración sérica postdosis y tiempo suficiente para permitir el descenso de la misma (34,46). Ensayos clínicos controlados realizados en adultos y niños, y una reciente revisión Cochrane, muestran que la administración de la cantidad total diaria de tobramicina en una sola dosis frente a su administración en tres dosis, presenta la misma eficacia en los dos regímenes pero con menos nefrotoxicidad, particularmente en niños, con la dosis única (47-49). La duración del tratamiento oscila habitualmente entre dos y tres semanas, pero se puede prolongar en casos especiales (14). Muchos de los pacientes con FQ, en estadios avanzados de la enfermedad, precisan múltiples ciclos de antibióticos parenterales, pudiendo desarrollar problemas para la canalización de un acceso venoso. Esto convierte al tratamiento endovenoso en una práctica difícil o imposible en ocasiones. En estas circunstancias, la colocación de un dispositivo de acceso venoso central permite que el tratamiento intravenoso se lleve a cabo sin complicaciones. El inconveniente es que estos dispositivos pueden infectarse lo que conlleva nuevos tratamientos e incluso la retirada del mismo (44).

### Tratamiento endovenoso domiciliario

Esta modalidad de tratamiento aporta considerables ventajas al reducir el número de ingresos hospitalarios y proporcionar una mejor calidad de vida al permitir al paciente continuar con la mayor parte de su actividad diaria; además, es una medida coste-efectiva (50), por lo que cada vez es más utilizado. Los antibióticos endovenosos constituyen solo una parte del tratamiento de la exacerbación aguda del paciente con FQ, por lo que para decidir su administración domiciliar se debe tener en cuenta si los recursos disponibles para el paciente en su domicilio se asemejan o no a los facilitados en el hospital (recursos económicos, tiempo, materiales, conocimientos prácticos,...) a fin de obtener resultados similares (51). Asimismo, debe tratarse de una exacerbación moderada, el paciente debe tener una función renal normal, no presentar reacciones adversas a medicamentos, tener una vía de acceso venoso segura y mantener un buen cumplimiento terapéutico habitual (5,52). Para poder administrar satisfactoriamente la terapia, el paciente, cuando su edad lo permita, y su familia, deben ser cuidadosamente adiestrados a lo largo de un ingreso hospitalario sobre el manejo del antibiótico a domicilio, las normas de asepsia y el cuidado de la vía de acceso venoso. Cuando se realiza por primera vez, es aconsejable realizar un ingreso hospitalario de al menos 3-4 días para asegurarse una buena tolerancia y, en algunos casos, la determinación de niveles. En ciclos sucesivos, la administración de la primera dosis se debería realizar en el hospital, siguiendo posteriormente controles semanales (6).

## TRATAMIENTO FRENTE A *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

En la era preantibiótica, la infección de las vías aéreas por SA estaba asociada a un aumento significativo de la morbilidad y mortalidad de niños con FQ, que mejoró con el uso rutinario de antibióticos y otras intervenciones terapéuticas. En el momento actual, SA 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 datos de exacerbación respiratoria. En 2005, en el registro de la fundación americana de FQ se recogía una prevalencia de SA del 51,8% del total de pacientes. Dicha prevalencia era mayor en niños y adolescentes menores de 17 años (53).

Actualmente, la progresiva implantación del cribado neonatal permite el manejo precoz de la malabsorción, con la consecuente mejoría en el crecimiento de los niños con FQ, así como la intervención precoz frente a la infección pulmonar y el desarrollo de bronquiectasias. Un estudio realizado en lavado broncoalveolar en niños de 3 meses con FQ ha mostrado que SA estaba presente en el 31% de los mismos. No obstante, pese a la evidencia de la adquisición precoz de SA, el uso profiláctico de antibióticos es controvertido (54).

Numerosos estudios han evaluado la profilaxis primaria de SA usando varios agentes farmacológicos. En ellos se ha demostrado una reducción en la adquisición precoz de SA en los niños que recibían la profilaxis. Sin embargo, no demostraron beneficio clínico en relación a la disminución del número de hospitalizaciones o mejoría de la función pulmonar (47, 54). Lo más importante en relación al uso de profilaxis anti-SA es el riesgo potencial del incremento de aislamientos de PA, lo cual quedó documentado con el uso de antibióticos de amplio espectro, como las cefalosporinas orales. Se han usado diferentes pautas de profilaxis en cuanto a agente farmacológico y duración. Actualmente, el grupo anglosajón recomienda el uso de flucloxacilina desde el diagnóstico hasta los 2-4 años para reducir la tos, el uso de ciclos antibióticos y retrasar la adquisición de SA. En Norteamérica no se usa de forma rutinaria la profilaxis antiestafilocócica (53). Una alternativa al uso prolongado de flucloxacilina desde el diagnóstico es el uso de dos a cuatro semanas de uno o dos de los antibióticos apropiados para SA cuando se aísla en los cultivos respiratorios. No obstante, la mayoría de los grupos tratan SA solo en las exacerbaciones y según antibiograma (Tabla 1).

## TRATAMIENTO FRENTE A *HAEMOPHILUS INFLUENZAE*

HI cobra especial importancia durante los primeros 4-6 años de edad cuando se aísla en aproximadamente el 30-40% de los niños, pero a partir de esa edad es muy poco frecuente, siendo rara la colonización crónica. Es causante, probablemente, de algunas exacerbaciones agudas durante las cuales debe tratarse según el antibiograma (6). Entre los antibióticos recomendados destacar la amoxicilina-clavulánico (para evitar resistencias por la síntesis de beta-lactamasas), o la doxiciclina, siendo conocida su resistencia a los macrólidos (1).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cystic Fibrosis Trust. Antibiotic treatment for Cystic Fibrosis. Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Working Group. 3º ed. London: Cystic Fibrosis Trust; 2009.
2. Barrio Gómez de Agüero MI, Martínez Carrasco MC, Antelo Landeira C. Tratamiento de la patología respiratoria. En: Girón Moreno RM, Salcedo Posadas A. Monografías Neumomadrid. Fibrosis Quística. Madrid: Ergon; 2005. p.155-73.
3. Treggiari MM, Rosenfeld M, Retsch-Bogart G, Gibson R, Ramsey B. Approach to eradication of initial *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2007;42:751-6.
4. Hoiby N. Recent advances in the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections in cystic fibrosis. *BMC Med*. 2011;9:32.
5. Gartner S, Cobos Barroso N. Pautas terapéuticas actuales. En: Cobos Barroso N. Monografía en Neumología. Fibrosis quística. Zaragoza: Neumología y Salud S.L.; 2008. p. 111-30.
6. Gartner S, Moreno Galdó A, Cobos Barroso N. Tratamiento de la enfermedad respiratoria en la fibrosis quística. En: Cobos N, Pérez-Yarza EG. Tratado de Neumología Infantil. 2ª ed. Madrid: Ergon; 2009. p.849-66.
7. Lahiri T. Approaches to the treatment of initial *Pseudomonas aeruginosa* infection in children who have cystic fibrosis. *Clin Chest Med*. 2007;28(2):307-18.
8. Tramer-Stranders G, Wolfs T, van Haren Noman S, van Aalderen W, Nagelkerke A, Nuijsink M, et al. Controlled trial of cycled antibiotic prophylaxis to prevent initial *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *Thorax*. 2010;65(10):915-20.
9. Bush A, Pavord I. Airwaves. *Thorax* 2010;65:doi:10.1136/thx.2010.150425.
10. Høiby N, Ciofu O, Krogh Johansen H, Song Z, Moser C, Østrup Jensen P, et al. The clinical impact of bacterial biofilms. *Int J Oral Sci*. 2011;3(2):55-65.
11. Döring G, Hoiby N; Consensus Study Group. Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros*. 2004;3(2):67-91.

12. Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA, Goss CH, Mogayzel PJ, Willey-Courand DB, et al. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines. Chronic Medications for Maintenance of Lung Health. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(10):957-69.
13. Cantón R, Cobos N, de Gracia J, Baquero F, Honorato J, Gartner S y cols. Tratamiento antimicrobiano frente a la colonización pulmonar por *Pseudomonas aeruginosa* en el paciente con fibrosis quística. *Arch Bronconeumol.* 2005;41(Supl 1):1-25.
14. Barrio Gómez de Agüero MI, García Hernández G, Gartner S y Grupo de Trabajo de Fibrosis Quística. Protocolo de diagnóstico y seguimiento de los pacientes con fibrosis quística. *An Pediatr (Barc).* 2009;71:250-64.
15. Vendrell M, De Gracia J, Olveira C, Martínez MA, Girón R, Máiz L, et al. Diagnóstico y tratamiento de las bronquiectasias. *Arch Bronconeumol.* 2008;44:629-40.
16. Amin R, Lam M, Dupuis A, Ratjen F. The effect of early *Pseudomonas aeruginosa* treatment on lung function in pediatric cystic fibrosis. *Paediatr Pulmonol.* 2011;46:554-8.
17. Taccetti G, Campana S, Festini F, Mascherini M, Döring G. Early eradication therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients. *Eur Respir J.* 2005;26(3):458-61.
18. Stuart B, Lin JH, Mogayzel PJ. Early eradication of *Pseudomonas aeruginosa* in patients with cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev.* 2010;11(3):177-84.
19. Pérez Frías J, Pérez Ruiz E, Caro Aguilera P, Moreno Requena L. Enfermedad respiratoria en la fibrosis quística. En: Jurado Ortiz A, Urda Cardona A, Núñez Cuadros E, editores. Guía esencial de diagnóstico y terapéutica en pediatría. 1ª ed. Madrid: Editorial Panamericana; 2011. p. 530-7.
20. Ratjen F, Munck A, Kho P, Angyalosi G. Treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. *Thorax.* 2010;65(4):286-91.
21. Hansen CR, Pressler T, Hoiby N. Early aggressive eradication therapy for intermittent *Pseudomonas aeruginosa* airway colonization in cystic fibrosis patients: 15 years experience. *J Cyst Fibros.* 2008;7(6):523-30.
22. Giugno H, Castaños C, Lubatti A, Pinheiro JL, Hernández C, González Pena H. Tratamiento antibiótico precoz para la erradicación de la infección inicial por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística. *Arch Argent Pediatr.* 2010;108:141-7.
23. Langton Hewer SC, Smyth AR. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(4):CD004197.
24. Lee TW. Eradication of early *Pseudomonas* infection in cystic fibrosis. *Chron Respir Dis.* 2009;6(2):99-107.
25. Heijerman H, Westerman E, Conway S, Touw D, Döring G. Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: A European consensus. *Chron Respir Dis.* 2009;6(2):99-107.
26. Kesser KC, Geller DE. New aerosol delivery devices for cystic fibrosis. *Respir Care.* 2009;54(6):754-67.
27. Lenney W, Edenborough F, Kho P, Kovarik JM. Lung deposition of inhaled tobramycin with eFlow rapid/LC plus jet nebulizer in healthy and cystic fibrosis subjects. *J Cyst Fibros.* 2011;10(1):9-14.
28. Geller DE, Konstan MW, Smith J, Noonberg SB, Conrad C. Novel tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis subjects: pharmacokinetics and safety. *Pediatr Pulmonol.* 2007;42(4):307-13.
29. Geller DE, Weers J, Heuerding S. Development of an Inhaled Dry-Powder Formulation of Tobramycin Using PulmoSphere™ Technology. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2011;24:1-8.
30. Konstan MW, Flume PA, Kappler M, Chiron R, Higgins M, Brockhaus F, et al. Safety, efficacy and convenience of tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis patients: the EAGER trial. *J Cyst Fibros.* 2011;10(1):54-61.
31. Konstan MW, Geller DE, Minić P, Brockhaus F, Zhang J, Angyalosi G. Tobramycin inhalation powder for *P. aeruginosa* infection in cystic fibrosis: The EVOLVE trial. *Pediatr Pulmonol.* 2010;46:230-8.
32. Westerman EM, De Boer AH, Le Brun PP, Touw DJ, Roldaan AC, Frijlink HW, et al. Dry powder inhalation of colistin in cystic fibrosis patients: a single dose pilot study. *J Cyst Fibros.* 2007;6(4):284-92.
33. McPherson H, Rosenthal M, Bush A. Can mucoid *Pseudomonas aeruginosa* be eradicated in children with cystic fibrosis? *Pediatr Pulmonol.* 2010;45:566-8.
34. Ratjen F, Brockhaus F, Angyalosi G. Aminoglycoside therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a review. *J Cyst Fibros.* 2009;8(6):361-9.
35. Szafl M, Høiby N, Flensburg EW. Frequent antibiotic therapy improves survival of cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Acta Paediatr Scand.* 1983;72(5):651-7.
36. Chuchalin A, Csiszér E, Gyurkovics K, Bartnicka MT, Sands D, Kapranov N, et al. A formulation of aerosolized tobramycin (Bramitob) in the treatment of patients with cystic fibrosis and *Pseudomonas aeruginosa* infection: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Paediatr Drugs.* 2007;9(Suppl 1):21-31.
37. Cheer SM, Waugh J, Noble S. Inhaled tobramycin (TOBI): a review of its use in the management of *Pseudomonas aeruginosa* infections in patients with cystic fibrosis. *Drugs.* 2003;63(22):2501-20.
38. Ryan G, Singh M, Dwan K. Inhaled antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(3):CD001021.
39. Coates AL, Denk O, Leung K, Ribeiro N, Chan J, Green M, et al. Higher tobramycin concentration and vibrating mesh technology can shorten antibiotic treatment time in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2011;46(4):401-8.
40. Murray TS, Egan M, Kazmierczak BI. *Pseudomonas aeruginosa* chronic colonization in cystic fibrosis patients. *Curr Opin Pediatr.* 2007;19(1):83-8.
41. Cai Y, Chai D, Wang R, Bai N, Liang BB, Liu Y. Effectiveness and safety of macrolides in cystic fibrosis patients: a meta-analysis and systematic review. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(5):968-78.
42. Sanders DB, Hoffman LR, Emerson J, Gibson RL, Rosenfeld M, Redding GJ, et al. Return of FEV1 after pulmonary exacerbation in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2010;45(2):127-34.
43. Smyth A, Elborn JS. Exacerbations in cystic fibrosis: 3--Management. *Thorax.* 2008;63(2):180-4.
44. Latzin P, Fehling M, Bauernfeind A, Reinhardt D, Appler M, Griese M. Efficacy and safety of intravenous meropenem and tobramycin versus ceftazidime and tobramycin in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2008;7(2):142-6.
45. Prayle A, Smyth AR. Aminoglycoside use in cystic fibrosis: therapeutic strategies and toxicity. *Curr Opin Pulm Med.* 2010;16(6):604-10.
46. Smyth A. Prophylactic antibiotics in cystic fibrosis: a conviction without evidence? *Pediatr Pulmonol.* 2005;40(6):471-6.
47. Smyth AR, Bhatt J. Once-daily versus multiple-daily dosing with intravenous aminoglycosides for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jan 20;(1):CD002009.
48. Riethmueller J, Ballmann M, Schroeter TW, Franke P, von Butler R, Claass A, et al. Tobramycin once- vs thrice-daily for elective intravenous antipseudomonal therapy in pediatric cystic fibrosis patients. *Infection.* 2009;37(5):424-31.
49. Marco T, Asensio O, Bosque M, de Gracia J, Serra C. Administración de antibióticos intravenosos en el domicilio para la fibrosis quística (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008. Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en <http://www.update-software.com>
50. Flume PA, Mogayzel PJ, Robinson KA, Goss CH, Rosenblatt RL, Kuhn RJ, et al. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines Treatment of Pulmonary Exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(9):802-8.
51. Collaco JM, Green DM, Cutting GR, Naughton KM, Mogayzel PJ Jr. Location and duration of treatment of cystic fibrosis respiratory exacerbations do not affect outcomes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(9):1137-43.
52. Stone A, Saiman L. Update on the epidemiology and management of *Staphylococcus aureus*, including methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, in patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2007;13(6):515-21.
53. Smyth A, Walters S. Prophylactic antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(3):CD001912.
54. Pérez Frías J, Pérez Ruiz E, Caro Aguilera P, Moreno Requena L. Enfermedad respiratoria en la fibrosis quística. En: Jurado Ortiz A, Urda Cardona A, Núñez Cuadros E, editores. Guía esencial de diagnóstico y terapéutica en pediatría. 1ª ed. Madrid: Editorial Panamericana; 2011. p. 530-7.





## Capítulo 20

# INFECCIÓN PULMONAR POR MICROORGANISMOS RESISTENTES. ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

### Óscar Asensio de la Cruz

Unidad de Fibrosis Quística. Unidad de Neumología Pediátrica del Servicio de Pediatría. Hospital de Sabadell. Corporació Sanitària i Universitària Parc Taulí. Sabadell. Barcelona

### Concepción Montón Soler

Unidad de Fibrosis Quística. Servicio de Neumología. Hospital de Sabadell Corporació Sanitària i Universitària Parc Taulí. Sabadell. Barcelona

## INTRODUCCIÓN

La relación entre la disfunción de la proteína reguladora transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) y la fisiopatología de la enfermedad pulmonar en la Fibrosis Quística (FQ) cada vez está más clara. El transporte iónico anormal de cloro y sodio en las células epiteliales del aparato respiratorio condiciona una disminución del volumen de líquido de superficie de la vía aérea, enlentece el transporte mucoso y dificulta la eliminación bacteriana. De este modo se inicia la respuesta inflamatoria de la vía aérea que conduce finalmente a la lesión pulmonar en la FQ.

La infección pulmonar es la causa más importante de morbilidad y mortalidad en el paciente con FQ. La evolución en el tiempo, su calidad de vida y sus expectativas de supervivencia son proporcionales al número anual de exacerbaciones y a la carga de microorganismos en las secreciones respiratorias. Uno de los predictores más importantes de peor pronóstico es la infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa* (PA) o *Burkholderia cepacia complex* (BCC), que reduce la función pulmonar (volumen espiratorio forzado en el primer segundo o FEV<sub>1</sub>) (1). El diagnóstico microbiológico y la detección de estos patógenos en las muestras respiratorias son imprescindibles para un correcto control y seguimiento de estos pacientes (2).

En el transcurso de estos últimos 20 años se ha incrementado el interés por el control de la infección pulmonar en la FQ, pero también se han observado cambios epidemiológicos de los patógenos relacionados con dicha infección, siendo cada vez todo ello más complejo. *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, y PA siguen siendo los patógenos más frecuentes, pero BCC, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter* (*Alcaligenes*) *xylooxidans*, *Aspergillus spp*, las micobacterias no tuberculosas y los virus se postulan como patógenos de importancia creciente en dichos pacientes con FQ. Existen diversos factores que han contribuido a estos cambios. El manejo clínico-terapéutico ha variado y, de ser a través de ingresos hospitalarios, ha pasado a ser mayoritariamente de

forma ambulatoria o mediante tratamientos domiciliarios. Los pacientes reciben cursos repetidos de antibióticos orales, por vía inhalada o endovenosos, lo que ha facilitado la emergencia de resistencias antimicrobianas y la aparición de organismos multirresistentes. El cribado neonatal se ha implementado en muchos países del mundo desarrollado, lo que ha creado una cohorte de pacientes pequeños relativamente sanos que se relacionan con pacientes mayores en las consultas externas de las Unidades de FQ. La esperanza de vida también ha continuado aumentando, con el consiguiente incremento en el número de adultos que acuden a las Unidades de FQ. Todo ello ha condicionado cambios en las complicaciones y en la preocupación por evitar o retrasar la infección crónica de nuestros pacientes (3).

La importancia del cribado neonatal para la FQ, aunque no implantado de forma general, se ha hecho evidente. Diferentes estudios demostraron ya hace unas décadas la mejora del estado nutricional en los niños diagnosticados por el cribado neonatal, por tanto, con un diagnóstico precoz (DP), respecto a los de diagnóstico tardío (DT), por la clínica. Pero cada vez hay más evidencias de que a nivel pulmonar también mejora la morbilidad. En nuestra Unidad de FQ del Hospital de Sabadell evaluamos 29 pacientes, 18 en el grupo de DP con diagnóstico por cribado y 11 en el grupo de DT (diagnóstico clínico): de ellos 65,5% niños, un 24,1% homocigotos para la mutación F508del, un 48,3% heterocigotos, y un 31% combinaciones de otras 2 mutaciones. Se analizaron 602 cultivos de esputo: 357 en el DP y 245 en el DT, el 40,7% resultaron positivos, siendo menor el porcentaje en el grupo DP (31,9%) que en el grupo DT (53,7%). En ambos grupos *Staphylococcus aureus* fue el microorganismo más prevalente. BCC y PA morfotipo mucoso se aislaron solo en el grupo DT. Un 63,6% de los pacientes del grupo DT fueron portadores crónicos de *Staphylococcus aureus*, versus un 38% de los del grupo DP y un 9% portadores de PA y BCC en el grupo DT, frente al 0% del grupo DP. No observamos diferencias en la tomografía computarizada (TC) pulmonar entre ambos grupos de estudio, pero sí en la función pulmonar, que fue normal en un 93,3% del grupo DP frente al 75% del grupo DT. Así mismo, el grupo DT precisó más ingresos hospitalarios por reagudización pulmonar que el grupo DP. Estos resultados se hallan resumidos en la Tabla 1.

Tabla 1

### Características clínicas y microbiológicas diferenciales entre los pacientes con FQ de Diagnóstico precoz (cribado neonatal) y Diagnóstico tardío (clínico)

	Diagnóstico precoz (DP) n=29	Diagnóstico tardío (DT) n =11
F508del homocigotos	27%	16%
Nº cultivos (muestras respiratorias)	357	245
Cultivos positivos	32%	54%
Portadores crónicos SA	38%	64%
Portadores crónicos PA/BC	0%	9%
Función pulmonar normal	93%	75%

SA = *Staphylococcus aureus*; PA = *Pseudomonas aeruginosa*; BC = *Burkholderia cepacia*.

En este capítulo revisaremos la prevalencia, resistencias y estrategias de tratamiento de los patógenos más frecuentemente resistentes en la FQ, a excepción de PA o *Aspergillus fumigatus*, que se ha tratado en capítulos anteriores.

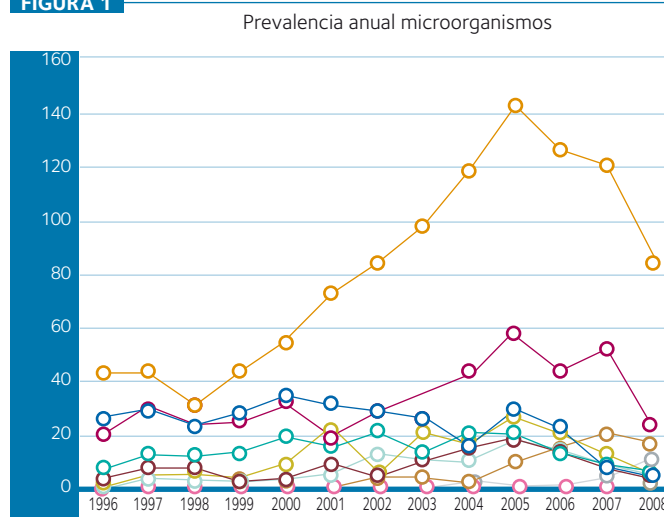
## CAMBIOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LA INFECCIÓN DE LA VÍA AÉREA EN LA FQ

Tal como hemos comentado, mientras que los patógenos tradicionales como PA, *Staphylococcus aureus* meticilina-sensible (SAMS) y *Haemophilus influenzae*, siguen siendo los patógenos más frecuentes, estos se están viendo acompañados por un nuevo grupo de organismos que incluyen BCC, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SAMR), *Pandorea spp.*, *Ralstonia spp.*, así como otros microorganismos Gram negativos más raros (4). De entre estos nuevos patógenos pulmonares para la FQ que han aparecido, cabe destacar que, mientras que ya se ha demostrado que la infección por BCC empeora la función pulmonar, la relación entre *Stenotrophomonas maltophilia* y *Achromobacter xylosoxidans* y la evolución

clínica continúa en debate. De todos modos, debe tenerse en cuenta que el efecto de los patógenos de forma individual puede variar en función del fenotipo de cada paciente, y que no siempre está claro cuándo un microorganismo está realmente emergiendo o cuándo su aumento de prevalencia puede estar relacionada con la utilización de nuevas técnicas moleculares de los laboratorios (5).

En nuestro medio, en un estudio realizado en la Unidad de FQ del Hospital de Sabadell sobre 4.264 muestras de 15 años (1995-2009), los microorganismos más prevalentes fueron: *Staphylococcus aureus* (1078n, 40,8%), PA (512n, 19,4%), BCC (440n, 16,7%), enterobacteriáceas (163n, 6,2%), *Escherichia coli* (103n, 3,9%), *Klebsiella spp.* (90n, 3,4%), *Haemophilus influenzae* (88n, 3,3%), *Stenotrophomonas maltophilia* (50n, 1,9%) y *Achromobacter xylosoxidans* (12n, 0,5%). Observamos a lo largo del tiempo una disminución progresiva de PA, BCC y un aumento de la prevalencia de *Staphylococcus aureus* con aparición de *Achromobacter* y *Stenotrophomonas* (Fig. 1). BCC, *Stenotrophomonas* y *Achromobacter* se han mostrado panresistentes, mientras que PA mantiene una resistencia inferior al 5-10% frente a colistina y tobramicina (Tabla 2). La resistencia del *Staphylococcus aureus* fue de un 8,5% frente a oxacilina de forma estable, sin embargo mantiene una sensibilidad del 100% frente a la vancomicina (Tabla 3) (Fig. 2) (6).

FIGURA 1



Prevalencia anual de microorganismos en pacientes con Fibrosis Quística de la Unidad de Fibrosis Quística del Hospital de Sabadell.

● *Burkholderia cepacia* - ● *Enterobacterias no E. coli* - ● *Escherichia coli* - ● *Haemophilus influenzae* - ● *Klebsiella spp.* - ● *Pseudoallescheria boydii* - ● *Pseudomonas aeruginosa* - ● *Pseudomonas morfotip mucosa* - ● *Pseudomonas spp.* - ● *Staphylococcus aureus* - ● *Stenotrophomonas maltophilia* - ● *Aspergillus fumigatus*.

BGN No fermentadores (% resistencia)	<i>Alcaligenes spp.</i> (n=12)	<i>Burkholderia cepacia</i> (n=425)	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (n=48)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n=330)	<i>Pseudomonas morfotip mucosa</i> (n=182)	<i>Pseudomonas spp.</i> (No aeruginosa) (n=18)	<i>Pseudomonas spp.</i> (TOTAL) (n=530)
Amikacina	75	98,4	100	28,2	54,9	11,1	36,8
Aztreonam	75	96,7	100	40,2	65,7	55,6	49,4
Cefepime	66,7	93,4	100	31,1	65,9	25	43,1
Ceftazidima	75	92	100	37	63,2	22,2	45,5
Ciprofloxacino	50	97,9	31,3	20,9	50	11,1	30,6
Colistina	45,5	99,1	52,1	5,5	9,2	16,7	7,2
Gentamicina	75	98,4	100	39,4	66,5	22,2	48,1
Imipenem	58,3	96	100	17,4	51,6	16,7	29,2
Levofloxacino	36,4	92,3	28,2	5,2	61,8	0	27,9
Piperac/tazobactam	41,7	71,2	100	15,3	45,1	0	25,1
TMP/SMX	58,3	95,1	20,8	100	87,4	44,4	86,2
Tobramicina	66,7	97,9	100	8,2	26,4	11,1	14,5

TMP/SMX: Trimetoprim/Sulfametoxazol.

## CONCEPTO DE RESISTENCIA

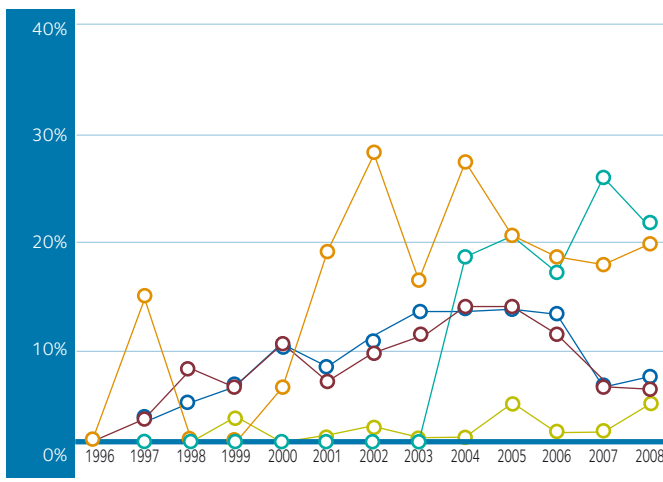
La resistencia antibiótica puede conseguirse por la adquisición de nuevos genes de resistencia a antibióticos, o por mutaciones de los ya existentes que codifican la diana o los sistemas de transporte de los medicamentos (7).

Tabla 3 Resistencias globales de *Staphylococcus aureus*

(% Resistencia)	<i>Staphylococcus aureus</i> (n=1051)
Amoxicilina/clavulánico	9,1%
Ciprofloxacino	20,1%
Clindamicina	17,3%
Eritromicina	48,2%
Gentamicina	11,8%
Oxacilina	8,5%
Penicilina	91,9%
TMP/SMX	1,1%
Vancomicina	0%

TMP/SMX: Trimetoprim/Sulfametoxazol.

FIGURA 2

Evolución anual de las resistencias de *Staphylococcus aureus*.

○ Amoxicilina/clavulánico - ○ Ciprofloxacino - ○ Clindamicina -  
○ Oxacilina - ○ TMP/SMX.

patógenos hipermutables. Todo ello implica más dificultades en la aproximación terapéutica, más aún cuando en ocasiones las evidencias actuales no nos proveen de una relación clara entre la multiresistencia y el impacto clínico (8).

## BURKHOLDERIA CEPACIA COMPLEX

*Burkholderia cepacia complex* es un grupo de bacilos Gram negativos que incluye nueve especies diferentes, también denominadas genomovares (I-IX). Las más frecuentemente implicadas en las infecciones respiratorias en los pacientes con FQ son *B. cenocepacia* (genomovar III), seguida de *B. multivorans* (genomovar II) (9). El curso clínico de los pacientes con FQ infectados por BCC es muy variable y puede ser desde la colonización bronquial asintomática hasta un deterioro crónico progresivo o incluso de curso fulminante. El deterioro clínico rápidamente progresivo o fulminante recibe el nombre de "síndrome cepacia" y se presenta en un 1-10% de los pacientes con FQ infectados por BCC. Dicho síndrome se caracteriza por fiebre, bacteriemia y neumonía necrotizante, y puede conducir a la muerte en días o semanas. Se ha asociado más frecuentemente con *B. cenocepacia*. Cabe destacar que puede producirse en pacientes con colonización bronquial crónica de varios años de evolución (10). Sin embargo, el curso clínico más frecuente es la colonización bronquial crónica con deterioro progresivo de la función pulmonar a lo largo de meses o años (11), habiendo sido confirmada en diversos estudios su influencia negativa sobre la supervivencia de los pacientes con FQ (12,13).

El concepto de multiresistencia se empezó a utilizar a finales de la década de los sesenta y durante los años setenta aplicado a cepas de SAMR y de *Streptococcus pneumoniae* que presentaban un perfil de resistencia que afectaba a dos o más agentes antibacterianos utilizados habitualmente en el tratamiento de las infecciones producidas por estos microorganismos. Con posterioridad, se aplicó a patógenos oportunistas, que presentan resistencia intrínseca o natural a numerosos antimicrobianos. La resistencia intrínseca es aquella inherente o natural de la bacteria, que no ha sido adquirida por un proceso de mutación o a partir de material genético de otra bacteria.

En la FQ, el término multiresistencia se utiliza de esta manera dual. En primer lugar, se aplica a un grupo de microorganismos que desarrollan resistencias durante el tratamiento, entre los que destaca PA. En un segundo grupo se incluyen los patógenos con resistencia intrínseca y que tienen un interés creciente: *Stenotrophomonas maltophilia*, BCC y *Achromobacter xylosoxidans*.

El origen de la multiresistencia en la FQ es un proceso multifactorial en el que intervienen aspectos relacionados con el propio microorganismo, otros derivados del uso de los antimicrobianos y otros relacionados con el huésped, en particular el nicho ecológico pulmonar en el que se asientan los microorganismos. Este último mecanismo desempeña un papel clave en la FQ (2). Recientemente se ha reportado un aumento de la resistencia antibiótica frente a los antibióticos utilizados más frecuentemente en la FQ, relacionada con la emergencia de

Otro aspecto a destacar de BCC es su capacidad de transmisión entre pacientes, no solo en los centros hospitalarios sino también a través del contacto social. Por este motivo se han implantado medidas de control de la infección por BCC en las diversas Unidades de FQ, como son la segregación de los pacientes colonizados y la limitación del contacto social entre ellos (5). Las exacerbaciones en los enfermos con FQ e infección bronquial crónica por BCC son habitualmente producidas por la cepa original, y no por la adquisición de nuevas especies o cepas de BCC (14).

El tratamiento de las infecciones respiratorias por BCC en los pacientes con FQ es complicado, ya que se trata de microorganismos intrínsecamente resistentes a múltiples antibióticos, aunque también pueden presentar resistencias adquiridas a la antibioterapia. En muchos casos, la erradicación de la infección es imposible y el objetivo del tratamiento es la disminución de la carga bacteriana y de la respuesta inflamatoria (9). Todas las cepas son resistentes por definición a la colistina. Las pruebas de sensibilidad *in vitro* (antibiogramas) son recomendables para evaluar la antibioterapia óptima, pero no siempre se correlacionan con la actividad *in vivo*. Los antibióticos que muestran actividad *in vitro* incluyen piperacilina-tazobactam, ceftazidima, meropenem, cotrimoxazol, cloranfenicol, minociclina y ciprofloxacino (10). Un estudio previo (15) realizado en el Centro de Referencia de FQ de la Universidad de Columbia evaluó la sensibilidad antibiótica de más de 2.500 cepas de BCC procedentes de pacientes de EE.UU. con FQ entre 1996-2004. Los agentes más activos fueron minociclina, meropenem y ceftazidima (que inhibían un 38%, un 26% y un 23% de cepas, respectivamente). Cabe destacar que las concentraciones elevadas de tobramicina (256 µg/mL), similares a las que se alcanzan mediante aerosolización, podían inhibir un 45% de cepas. Sin embargo, un 18% de cepas fueron resistentes a los 18 antibióticos evaluados. La antibioterapia combinada utilizando dos o tres fármacos es una estrategia habitualmente empleada en el tratamiento de las infecciones por BCC en pacientes con FQ (16). Aaron SD *et al.* (17) realizaron estudios de sinergia *in vitro* en 119 aislamientos de BCC multirresistentes mediante la prueba de múltiple combinación bactericida (MCBT o *múltiple combination bactericidal test*). Un 50% de cepas fueron resistentes a los 15 antibióticos evaluados. Los resultados obtenidos con los diversos antibióticos evaluados, tanto en monoterapia como en combinaciones de 2 o 3 fármacos, se resumen en la Tabla 4. Cabe destacar que las diferentes combinaciones de antibióticos evaluadas mostraron sinergia (aumento de la actividad bactericida) en un elevado número de cepas, pero también se observó antagonismo (crecimiento de BCC al añadir un segundo o tercer antibiótico a una monoterapia o biterapia previamente bactericida) en aproximadamente un 50% de las cepas. Los datos clínicos sobre la eficacia de la antibioterapia combinada son limitados. Aaron SD *et al.* evaluaron posteriormente en un estudio aleatorizado (18) la eficacia de la antibioterapia combinada guiada mediante MCBT en relación a la guiada mediante antibiograma convencional en 132 pacientes con FQ (54 de los cuales infectados por BCC), sin observar diferencias entre ambos grupos en cuanto a la respuesta al tratamiento, la carga bacteriana del esputo, el tiempo hasta la siguiente exacerbación o la función pulmonar. Por tanto, el empleo de MCBT en la práctica clínica habitual en los pacientes con FQ e infección por BCC no parece justificable (19), aunque es necesario tener en cuenta que el tratamiento antibiótico empírico no difería apenas del tratamiento guiado mediante MCBT dado que los resultados del estudio inicial ya habían sido publicados (20). Recientemente, se ha propuesto la realización de pruebas de sensibilidad antibiótica utilizando cultivos de BCC en biopelículas (no en cultivos convencionales) como mejor guía para la antibioterapia (21,22).

El tratamiento antibiótico múltiple frente a la infección respiratoria por BCC en pacientes con FQ es la estrategia recomendada, siendo razonable el empleo de combinaciones de 2 o 3 antibióticos. Dichas combinaciones deben incluir en la mayoría de casos meropenem (23), asociado a un segundo antibiótico o incluso a un tercero, entre los cuales puede considerarse la tobramicina a altas dosis administrada mediante aerosolización (300 mg/12h).

Otros autores han propuesto recientemente el empleo de otros fármacos como amilorida asociada a tobramicina, administrados ambos mediante aerosolización (24), para el tratamiento de la infección bronquial crónica por BCC.

El tratamiento con macrólidos puede ser evaluado no solo para alcanzar sinergia, sino también por su efecto inmunomodulador (25).

Tabla 4 Actividad bactericida *in vitro* frente a *Burkholderia cepacia complex* multirresistente (prueba de múltiple combinación bactericida o MCBT)

Monoterapia	Actividad bactericida (% de cepas inhibidas)
Meropenem	47%
Ceftazidima	15%
Tobramicina a altas concentraciones (200 µg/mL)	14%
Biterapia	
Meropenem-minociclina	76%
Meropenem-amikacina	73%
Meropenem-ceftazidima	73%
Triterapia	
Meropenem- tobramicina-ceftazidima	93%
Meropenem- tobramicina-cotrimoxazol	88%
Meropenem- tobramicina-aztreonam	87%
Meropenem- tobramicina-piperacilina/tazobactam	85%

Adaptado de Ref. 17.

## STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA

*Stenotrophomonas maltophilia* es un bacilo Gram negativo cuyo papel emergente en la FQ se ha relacionado con el uso de antibióticos de amplio espectro. Aunque existe una asociación entre el aislamiento de *S. maltophilia* y la FQ con afectación grave de la función pulmonar, su influencia en la progresión de la enfermedad pulmonar no está aún claramente determinada. La mayoría de estudios realizados sugieren que *S. maltophilia* es un marcador de gravedad de la afectación pulmonar en la FQ, sin influencia en el deterioro de la función pulmonar ni en la supervivencia (5,9). Goss CH *et al.* realizaron un estudio de cohortes con 20.000 pacientes con FQ mayores de 6 años procedentes del Registro Nacional de FQ, con un seguimiento medio de 4 años, observando que los pacientes con algún aislamiento de *S. maltophilia* durante el seguimiento eran mayores y tenían peor función pulmonar que aquellos en los que nunca se aisló dicho microorganismo, pero sin diferencias entre ambos grupos en cuanto a la supervivencia a 3 años (26) ni al deterioro de la función pulmonar (27).

En los pacientes con FQ, *S. maltophilia* puede aislarse de forma intermitente o bien producir una colonización/infección bronquial crónica. Recientemente, algunos autores han demostrado que la infección crónica por este microorganismo se asocia con la existencia de una respuesta inmune específica y constituye un factor de riesgo independiente para la aparición de exacerbaciones respiratorias que requieren tratamiento antibiótico y/o ingreso hospitalario (28).

*S. maltophilia* es intrínsecamente resistente a un gran número de antibióticos (penicilinas, cefalosporinas, imipenem, aminoglucósidos). El tratamiento de elección es el cotrimoxazol, a pesar de su escaso poder bactericida. Otros antibióticos activos frente a este microorganismo son las tetraciclinas (doxiciclina, minociclina) y las quinolonas (levofloxacino y moxifloxacino presentan mejor actividad intrínseca que ciprofloxacino), pudiendo emplearse asociados al cotrimoxazol (2). La tigeciclina es una gliciliciclina de administración endovenosa activa frente a *S. maltophilia* que también puede resultar de utilidad en los pacientes con FQ (4), aunque dado que se trata de un derivado de las tetraciclinas no debe emplearse en niños menores de 8 años.

## ACHROMOBACTER (ALCALIGENES) XYLOSOXIDANS

*Achromobacter (Alcaligenes) xylosoxidans* es un bacilo Gram negativo cuyo impacto clínico en la FQ no está todavía bien determinado, aunque la evidencia disponible hasta el momento no sugiere que *A. xylosoxidans* contribuya significativamente al deterioro clínico-funcional en los pacientes con FQ. En un estudio realizado por De Baets F *et al.* (29),

comparando 8 pacientes con FQ y colonización bronquial crónica por *A. xylosoxidans* con un grupo control de 8 pacientes sin ningún aislamiento de dicho microorganismo (estudio caso-control), la colonización bronquial crónica por *A. xylosoxidans* se observó en pacientes con FQ de mayor edad y con mayor afectación pulmonar, pero no se asoció a un mayor declive de la función pulmonar durante el período de seguimiento, lo que sugiere que este microorganismo es un marcador de gravedad de la afectación pulmonar. Otros autores (30) tampoco observaron diferencias en el declive de la función pulmonar entre 15 pacientes con FQ y colonización bronquial crónica por *A. xylosoxidans* y un grupo control de 15 pacientes sin ningún aislamiento de dicho microorganismo (estudio caso-control), pero sí observaron un deterioro significativo de la función pulmonar en un subgrupo de pacientes que presentaban un aumento rápidamente progresivo en los niveles de anticuerpos frente a *A. xylosoxidans*.

*A. xylosoxidans* es habitualmente resistente a múltiples antibióticos (penicilinas, cefalosporinas, aminoglucósidos, colistina). Los antibióticos más activos son piperacilina-tazobactam, imipenem o meropenem y minociclina o doxiciclina (9). El cotrimoxazol también es activo, así como las nuevas fluoroquinolonas (moxifloxacino o levofloxacino) (2). La combinación de piperacilina-tazobactam con un aminoglucósido (tobramicina) puede resultar sinérgica, así como la asociación de un carbapenem (imipenem o meropenem) con una quinolona (ciprofloxacino, moxifloxacino, levofloxacino) (2,9).

## OTRAS BACTERIAS GRAMNEGATIVAS

Diversas bacterias cuya prevalencia y papel patogénico no son todavía conocidos han sido aisladas en los cultivos de esputo de pacientes con FQ. Entre ellas cabe mencionar el género *Inquilinus* (*Inquilinus limosus*), el género *Pandoraea* (*P. apista*, *P. pulmonicola*, *P. pnomenusa*, *P. sputorum*, *P. norimbergensis*) y el género *Ralstonia* (*R. picketti*, *R. mannitolilytica*, *R. paucula*, *R. gilardi*, *R. insidiosa*, *R. respiraculi*) (9). Se trata de bacilos Gram negativos no fermentadores multirresistentes, como *Inquilinus limosus* que es resistente a colistina y a todos los beta-lactámicos, excepto imipenem (31).

## STAPHYLOCOCCUS AUREUS RESISTENTE A METICILINA

*Staphylococcus aureus* resistente a meticilina es un microorganismo multirresistente con importancia creciente en los pacientes con FQ. La primoinfección por SAMR es muy infrecuente; lo habitual es la adquisición inicial de SAMS, que posteriormente evoluciona o es reemplazado por SAMR (32). Además del clásico SAMR adquirido en el hospital mediante una infección nosocomial, se ha descrito también un tipo de SAMR en sujetos de la comunidad sin contacto hospitalario; el SAMR que produce colonización/infección bronquial en los pacientes con FQ es con mayor frecuencia de origen hospitalario (32). Los principales factores de riesgo que se han relacionado con el aislamiento de SAMR en los pacientes con FQ son los ingresos hospitalarios y el empleo de antibióticos, por lo que la disminución de las estancias hospitalarias y el uso juicioso de antibióticos (particularmente ciprofloxacino) son estrategias potencialmente útiles para reducir su incidencia (33).

A pesar de que todavía no está bien establecido el papel de SAMR en la progresión de la afectación pulmonar en la FQ, diversos estudios sugieren que la colonización/infección bronquial por SAMR se asocia con un peor curso clínico, pero es difícil valorar si ello obedece a que los pacientes con FQ que adquieren SAMR padecen una enfermedad pulmonar más grave con mayor deterioro clínico y funcional. *Ren et al.* (34) compararon las características clínicas de los pacientes con FQ colonizados exclusivamente por SAMS y por SAMR del registro estadounidense, observando que los pacientes colonizados por SAMR tenían peor función pulmonar, así como más hospitalizaciones y mayor número de tratamientos antibióticos que los pacientes colonizados por SAMS. De la misma manera, *Girón et al.* (35) observaron que los pacientes de su Unidad de FQ (Madrid, España) colonizados por SAMR tenían mayor edad, peor función pulmonar y peores puntuaciones radiológicas y clínicas, así como mayor número de exacerbaciones, que los pacientes colonizados por SAMS.



Aunque no está del todo clara su implicación en la progresión de la enfermedad pulmonar, la colonización bronquial por SAMR en los pacientes con FQ conlleva dos problemas fundamentales: por un lado, la necesidad de segregar a los pacientes para evitar la transmisión entre ellos (así como el empleo de las medidas higiénicas correspondientes), y por otro, la limitación en las opciones terapéuticas disponibles en las exacerbaciones respiratorias, ya que la resistencia a la meticilina, además de implicar la ineficacia de todos los antibióticos betalactámicos (incluyendo cefalosporinas, carbapenems y aztreonam), suele ir ligada a mecanismos de resistencia a otros grupos de antibióticos como las quinolonas o los aminoglucósidos.

Por este motivo, se han diseñado diversas estrategias para conseguir la descolonización tras un primer aislamiento de SAMR, aunque la mayoría de estudios clínicos incluyen un escaso número de pacientes con un período de seguimiento variable (5, 36), de modo que la estrategia más adecuada no está todavía clara. *Garske et al.* (37) consiguieron la descolonización en 5 de 7 pacientes con FQ mediante tratamiento con rifampicina y ácido fusídico durante 6 meses, tanto durante el período de tratamiento como durante el seguimiento posterior (6 meses). *Solis et al.* (38) utilizaron un protocolo de tratamiento con vancomicina tópica/oral y nebulizada durante 5 días en 12 niños con FQ, consiguiendo un 55% de erradicación. *Macfarlane et al.* (39) proponen un protocolo en 3 etapas escalonadas con el que consiguen un 94% de erradicación en 17 niños con FQ: 1) primer ciclo de tratamiento con rifampicina oral y ácido fusídico durante 5 días (descolonización en 47%), 2) segundo ciclo de tratamiento con rifampicina oral y ácido fusídico durante 5 días en los pacientes que siguen presentando cultivos positivos tras el primer ciclo de tratamiento (descolonización en 71%) y 3) ciclo de tratamiento con teicoplanina endovenosa durante 2 semanas en los pacientes que siguen presentando cultivos positivos tras los dos ciclos anteriores de tratamiento (descolonización en 94%). Este protocolo de tratamiento se detalla en la Tabla 5.

Tabla 5	Protocolo de descolonización de <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina en 3 etapas escalonadas, en niños con fibrosis quística
Etapa 1	Mupirocina tópica (2%) en ambas fosas nasales/12h x 5 días Ácido fusídico 50 mg/Kg/día v.o. x 5 días Rifampicina 20-40 mg/Kg/día v.o. x 5 días
Etapa 2	Repetir un segundo ciclo de tratamiento idéntico a la Etapa 1
Etapa 3	Teicoplanina 10-15 mg/Kg/día 12h x 3 primeras dosis seguido de Teicoplanina 10-15 mg/Kg/día 24h x 9-13 días

Adaptado de Ref. 39.

También se ha empleado la vancomicina nebulizada en los pacientes con FQ y colonización bronquial crónica por SAMR para intentar reducir el número de exacerbaciones respiratorias, pero tiene el inconveniente de que, al ser un fármaco de uso intravenoso, tiene un pH muy ácido y causa frecuentemente broncoespasmo, incluso con el uso previo de broncodilatadores, por lo que suele ser mal tolerado, aunque si la tolerancia es buena puede contribuir a disminuir el número de exacerbaciones (dosis de vancomicina nebulizada 250 mg/12h, diluida en 10 mL de suero fisiológico) (35).

No existe un consenso bien establecido sobre el tratamiento de las exacerbaciones respiratorias en los pacientes con FQ y colonización bronquial por SAMR. En las exacerbaciones leves, el tratamiento de elección es el cotrimoxazol, aunque también pueden emplearse minociclina, fosfomicina, rifampicina y ácido fusídico. En las exacerbaciones moderadas o graves, el tratamiento de elección es la vancomicina endovenosa, aunque hay que tener en cuenta sus efectos secundarios (flebitis, reacciones de hipersensibilidad, nefrotoxicidad). La aparición del linezolid (oxazolidinona) puede representar una buena alternativa por vía oral, aunque hay que considerar su elevado coste y sus efectos secundarios (toxicidad hematológica con mielosupresión en tratamientos prolongados, superiores a dos semanas), hallándose la experiencia actual limitada a casos clínicos aislados (40,41). La tigeciclina (gliciliciclina de administración endovenosa) también es activa frente a SAMR, por lo que puede resultar de utilidad en los pacientes con FQ (4).

## MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS

Las micobacterias no tuberculosas (MNT) incluyen las *Mycobacterium species*, diferentes del *Mycobacterium tuberculosis complex* (MTC) y el *Mycobacterium leprae*. Se diferencian de las MTC en su menor patogenicidad y en la ausencia de transmisión entre humanos, hallándose ampliamente distribuidas en la naturaleza. Las MNT más frecuentemente aisladas en los pacientes con FQ son *Mycobacterium avium complex* y *Mycobacterium abscessus*, y su prevalencia aumenta con la edad (42).

La distinción entre infección pulmonar activa y colonización bronquial no es fácil en el paciente con FQ y dependerá del contexto clínico. Aislamientos únicos en pacientes con afectación pulmonar leve y estables clínicamente no requerirán tratamiento. En cambio, cultivos positivos repetidos, especialmente asociados a un declive de la función pulmonar inexplicado, anormalidades radiológicas o fiebre, probablemente deben de ser tratados, aunque la respuesta clínica puede ser variable. La *American Thoracic Society* estableció unos criterios para el diagnóstico de la infección pulmonar por MNT que requiere la presencia de 2 criterios clínicos que incluyen: 1) síntomas respiratorios con afectación radiográfica compatible o no y 2) una adecuada exclusión de otras causas de la afectación pulmonar. A la presencia de estos criterios clínicos deben añadirse >1 criterios microbiológicos/anatomopatológicos: a) cultivos de esputo positivos al menos en 2 ocasiones en muestras separadas, b) cultivo de broncoaspirado (BAS) o lavado broncoalveolar (BAL) positivo y c) hallazgos histopatológicos de infección por micobacterias en biopsia pulmonar y cultivo positivo de la biopsia o bien del esputo o del BAS/BAL (43). Se recomienda realizar un control anual para detección de MNT a todos los pacientes con FQ. Si se obtiene un cultivo de esputo positivo, es obligatorio realizar cultivos seriados para comprobar si se aísla la misma especie de MNT y, en el caso de que sean negativos, prolongarlos al menos durante un año para descartar la infección (31).

Cuando se requiera tratamiento específico, este debe ser prolongado. En el caso de *Mycobacterium avium complex*, la combinación de claritromicina (o azitromicina), rifampicina y etambutol administrados durante 12-18 meses puede ser efectiva. Los pacientes portadores de tratamientos mantenidos con azitromicina pueden ser resistentes a los macrólidos. La infección por *Mycobacterium abscessus* es especialmente difícil de tratar eficazmente y tratamientos endovenosos con amikacina, ceftazidima o imipenem, junto con un macrólido o una fluoroquinolona por vía oral administrados durante semanas, son necesarios para obtener resultados clínicos evidentes. También se utilizan amikacina nebulizada, linezolid o tigeciclina. En algunos centros, la infección no tratada por *Mycobacterium abscessus* es una contraindicación para el trasplante pulmonar (44).

## INFECCIONES FÚNGICAS

*Scedosporium apiospermum* es un hongo saprofito filamentoso que causa un amplio rango de infecciones que pueden afectar virtualmente a cualquier órgano. Es el segundo hongo filamentoso después del *Aspergillus fumigatus* que se aísla en la FQ (31). Por lo general, este hongo se considera un simple colonizador endobronquial en la FQ, con pocos efectos patológicos, aunque se han descrito casos de infección invasiva, incluyendo casos postrasplante pulmonar, que pueden poner en peligro la vida del paciente (45,46). En ausencia de síntomas, es razonable hacer un seguimiento de la colonización bronquial cada 2-3 meses, dado que muchos aislamientos pueden ser transitorios, adoptando por tanto una actitud conservadora sin instauración de tratamiento específico.

En el momento actual, persisten todavía diversas cuestiones que deben ser aclaradas:

- ¿Representa un riesgo la colonización para la enfermedad endobronquial y la enfermedad invasiva? ¿Es así especialmente en el paciente postrasplante? ¿Debe ello contraindicar el trasplante?
- ¿Sería necesaria profilaxis antes y después del trasplante? ¿Qué antifúngico debemos utilizar?
- Teniendo en cuenta los antifúngicos de que disponemos, ¿es el voriconazol el tratamiento de elección? ¿cuál puede ser el papel de los nuevos antifúngicos como la miltefosina?

La respuesta a estas preguntas nos permitiría establecer una guía para el manejo de la colonización/infección por *Scedosporium apiospermum* en pacientes con FQ.

Entre los hongos levaduriformes, *Candida albicans* es la especie mayoritaria. Por lo general, es un mero colonizador y en ausencia de clínica no se trata, aunque es necesario valorarlo de forma individual. Su presencia, según algunos autores, se correlaciona con la colonización crónica por *Pseudomonas*, con tandas de antibiótico frecuentes y un aumento del declive de la función pulmonar (47).

## CONCLUSIONES

En los últimos años ha habido cambios epidemiológicos claros en relación con los patógenos pulmonares que actúan en la FQ, aunque *Staphylococcus aureus* y PA continúan siendo los microorganismos más prevalentes en los pacientes con FQ en nuestro medio. La disminución progresiva en la prevalencia de PA la relacionamos con la implantación del cribado neonatal, pautas de tratamiento más precoces y un control más eficaz de la infección cruzada. La aparición de nuevos patógenos como *Stenotrophomonas* y *Achromobacter* es menor en frecuencia, aunque de importancia, ya que junto con BCC, se muestran panresistentes a los antibióticos habituales. El papel de los nuevos microorganismos emergentes en la progresión de la enfermedad pulmonar, al ser la FQ una enfermedad de naturaleza multifactorial, es difícil de elucidar, por lo que se precisan estudios prospectivos para determinar cuáles son auténticos patógenos que contribuyen al progreso de la enfermedad y cuáles son meros colonizadores de pulmones ya deteriorados (5).

El desarrollo e investigación de nuevos agentes antimicrobianos para la FQ continúa siendo imprescindible, ya que nos encontramos ante unos patógenos por lo general multirresistentes, y aunque frente al SAMR y otros patógenos Gram positivos multirresistentes disponemos de diversos antimicrobianos, para los Gram negativos no fermentadores continuamos con muy pocas alternativas (4). Las principales opciones terapéuticas disponibles para el tratamiento de las infecciones respiratorias por microorganismos multirresistentes en la FQ se resumen en la Tabla 6.

Tabla 6 Principales opciones terapéuticas en el tratamiento de las exacerbaciones respiratorias por microorganismos multirresistentes			
Microorganismo	Antibiótico	Dosis adultos	Dosis niños
<i>Burkholderia cepacia</i> complex (BCC)	Cotrimoxazol (trimetoprim-sulfametoxazol)	160/800 mg/12h v.o.	4-5 mg /Kg/12h v.o. (trimetoprim)
	Doxiciclina*	100 mg/12h v.o.	2,5 mg/Kg/12h v.o.
	Meropenem asociado a	2 g/8h e.v.	40 mg/Kg/8h e.v.
	- minociclina*	100 mg/12h v.o./e.v.	2 mg/Kg/12h v.o./e.v.
	- amikacina	15-20 mg/Kg/día e.v. (en 1-2 dosis)	15-20 mg/Kg/día e.v. (en 1-2 dosis)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Cotrimoxazol (trimetoprim-sulfametoxazol)	160/800 mg/12h v.o.	4-5 mg /Kg/12h v.o. (trimetoprim)
	Doxiciclina*	100 mg/12h v.o.	2,5 mg/Kg/12h v.o.
	Levofloxacino	500 mg/24h v.o.	No usar en niños
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	Cotrimoxazol (trimetoprim-sulfametoxazol)	160/800 mg/12h v.o.	4-5 mg /Kg/12h v.o. (trimetoprim)
	Doxiciclina*	100 mg/12h v.o.	2,5 mg/Kg/12h v.o.
	Levofloxacino	500 mg/24h v.o.	No usar en niños
	Piperacilina-tazobactam	4 g/6h e.v.	100mg/Kg/6h e.v. (piperacilina)
<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a metilicina (SAMR)	Meropenem	2 g/8h e.v.	40 mg/Kg/8h e.v.
	Cotrimoxazol (trimetoprim-sulfametoxazol)	160/800 mg/12h v.o.	4-5 mg /Kg/12h v.o. (trimetoprim)
	Vancomicina	1 g/12h e.v.	40 mg/Kg/día e.v. (en 2-4 dosis)

\*No utilizar en niños menores de 8 años (tetraciclinas). - v.o.: vía oral - e.v.: endovenoso.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Elborn JS. Difficult bacteria, antibiotic resistance and transmissibility in cystic fibrosis. *Thorax*. 2004;59:914-15.
2. Cantón R, Girón R, Martínez-Martínez L, Oliver A, Solé A, Valdezate S, Máz L. Patógenos multirresistentes en la fibrosis quística. *Arch Bronconeumol*. 2002;38:376-85.
3. Saiman L, Siegel J. Infection control in cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev*. 2004;17(1):57-71.
4. Parkins MD, Elborn JS. Newer antibacterial agents and their potential role in cystic fibrosis pulmonary exacerbation management. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65(9):1853-61.
5. de Vrankrijker AM, Wolfs TF, van der Ent CK. Challenging and emerging pathogens in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*. 2010;11(4):246-54.
6. Asensio de la Cruz O, de los Ríos Pérez AM, Espasa Soley M, Bosque García M, Montón Soler C, Fontanals Americh D. Patógenos respiratorios en pacientes con Fibrosis Quística. Revisión de los últimos 15 años. *An Pediatr*. 2009;71 (Espec Congr): 68.
7. Alonso A, Campanario E, Martínez JL. Emergence of multidrug-resistant mutants is increased under antibiotic selective pressure in *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbiology*. 1999;145(Pt 10):2857-62.
8. Lambiase A, Raia V, Del Pezzo M, Sepe A, Carnovale V, Rossano F. Microbiology of airway disease in a cohort of patients with cystic fibrosis. *BMC Infect Dis*. 2006;6:4.
9. Davies JC, Rubin BK. Emerging and unusual gram-negative infections in cystic fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2007;28(3):312-21.
10. Lynch JP 3rd. *Burkholderia cepacia* complex: impact on the cystic fibrosis lung lesion. *Semin Respir Crit Care Med*. 2009;30(5):596-610.
11. LiPuma JJ. *Burkholderia* and emerging pathogens in cystic fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2003;24(6):681-92.
12. Liou TG, Adler FR, Fitzsimmons SC, Cahill BC, Hibbs JR, Marshall BC. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *Am J Epidemiol*. 2001;153(4):345-52.
13. Jones AM, Dodd ME, Govan JR, Barcus V, Doherty CJ, Morris J, et al. *Burkholderia cenocepacia* and *Burkholderia multivorans*: influence on survival in cystic fibrosis. *Thorax*. 2004;59(11):948-51.
14. St Denis M, Ramotar K, Vandemheen K, Tullis E, Ferris W, Chan F, et al. Infection with *Burkholderia cepacia* complex bacteria and pulmonary exacerbations of cystic fibrosis. *Chest*. 2007;131(4):1188-96.
15. Zhou J, Chen Y, Tabibi S, Alba L, Garber E, Saiman L. Antimicrobial susceptibility and synergy studies of *Burkholderia cepacia* complex isolated from patients with cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51(3):1085-8.
16. Avgeri SG, Matthaiaou DK, Dimopoulos G, Grammatikos AP, Falagas ME. Therapeutic options for *Burkholderia cepacia* infections beyond co-trimoxazole: a systematic review of the clinical evidence. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;33(5):394-404.
17. Aaron SD, Ferris W, Henry DA, Speert DP, MacDonald NE. Multiple combination bactericidal antibiotic testing for patients with cystic fibrosis infected with *Burkholderia cepacia*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(4 Pt 1):1206-12.
18. Aaron SD, Vandemheen K, Ferris W, Fergusson D, Tullis E, Haase D, et al. Combination antibiotic susceptibility testing to treat exacerbations of cystic fibrosis associated with multiresistant bacteria: a randomised, double-blind, controlled clinical trial. *Lancet*. 2005;366(9484):463-71.
19. Aaron SD. Antibiotic synergy testing should not be routine for patients with cystic fibrosis who are infected with multiresistant bacterial organisms. *Paediatr Respir Rev*. 2007;8(3):256-61.
20. Elborn JS. Identification and management of unusual pathogens in cystic fibrosis. *J R Soc Med*. 2008;101 Suppl 1:S2-5.
21. Caraher E, Reynolds G, Murphy P, McClean S, Callaghan M. Comparison of antibiotic susceptibility of *Burkholderia cepacia* complex organisms when grown planktonically or as biofilm in vitro. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2007;26(3):213-6.
22. Keays T, Ferris W, Vandemheen KL, Chan F, Teung SW, Mah TF, et al. A retrospective analysis of biofilm antibiotic susceptibility testing: a better predictor of clinical response in cystic fibrosis exacerbations. *J Cyst Fibros*. 2009;8(2):122-7.
23. Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(8):918-51.
24. Middleton PG, Kidd TJ, Williams B. Combination aerosol therapy to treat *Burkholderia cepacia* complex. *Eur Respir J*. 2005;26(2):305-8.
25. Saiman L, Chen Y, Gabriel PS, Knirsch C. Synergistic activities of macrolide antibiotics against *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, and *Alcaligenes xylosoxidans* isolated from patients with cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46(4):1105-7.
26. Goss CH, Otto K, Aitken ML, Rubinfeld GD. Detecting *Stenotrophomonas maltophilia* does not reduce survival of patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(3):356-61.
27. Goss CH, Mayer-Hamblett N, Aitken ML, Rubinfeld GD, Ramsey BW. Association between *Stenotrophomonas maltophilia* and lung function in cystic fibrosis. *Thorax*. 2004;59(11):955-9.
28. Waters V, Yau Y, Prasad S, Lu A, Atenafu E, Crandall I, et al. *Stenotrophomonas maltophilia* in cystic fibrosis: serologic response and effect on lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(5):635-40.
29. De Baets F, Schelstraete P, Van Daele S, Haerynck F, Vaneechoutte M. *Achromobacter xylosoxidans* in cystic fibrosis: prevalence and clinical relevance. *J Cyst Fibros*. 2007;6(1):75-8.
30. Ronne-Hansen C, Pressler T, Højby N, Gormsen M. Chronic infection with *Achromobacter xylosoxidans* in cystic fibrosis patients: a retrospective case control study. *J Cyst Fibros*. 2006;5(4):245-51.
31. Oliver A, Alarcón T, Caballero E, Cantón R. Diagnóstico microbiológico de la colonización-infección broncopulmonar en el paciente con fibrosis quística. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27:89-104.
32. Baquero F, Del Campo R. Colonización-infección bronquial por *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina en pacientes con fibrosis quística. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27:67-9.
33. Nadesalingam K, Conway SP, Denton M. Risk factors for acquisition of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) by patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2005;4(1):49-52.
34. Ren C, Morgan W, Konstan M, Schechter M, Wagener J, Fisher K, et al. Presence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in respiratory cultures from cystic fibrosis patients is associated with lower lung function. *Pediatr Pulmonol*. 2007;42(6):513-8.
35. Girón R, Buendía B, Pinedo C, Casanova A, Hoyos N, Ancochea J. *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina en pacientes adultos con fibrosis quística. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27:85-8.
36. Stone A, Saiman L. Update on the epidemiology and management of *Staphylococcus aureus*, including methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, in patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2007;13(6):515-21.
37. Garske LA, Kidd TJ, Gan R, et al. Rifampicin and sodium fusidate reduces the frequency of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation in adults with cystic fibrosis and chronic MRSA infection. *J Hosp Infect*. 2004;56(3):208-14.
38. Solis A, Brown D, Hughes J, Van Saene HK, Heaf DP. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children with cystic fibrosis: an eradication protocol. *Pediatr Pulmonol*. 2003;36(3):189-95.
39. Macfarlane M, Leavy A, McCaughan J, Fair R, Reid AJM. Successful decolonization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in paediatric patients with cystic fibrosis using a three-step protocol. *J Hosp Infect*. 2007;65(3):231-6.
40. Serisier DJ, Jones G, Carroll M. Eradication of pulmonary methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in cystic fibrosis with linezolid. *J Cyst Fibros*. 2004;3(1):61.
41. Girón R, Ruiz-Velasco L, Buendía B. Utilidad del linezolid en la fibrosis quística. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2004;22:369-70.
42. Olivier KN, Weber DJ, Wallace RJ Jr, Faiz AR, Lee JH, Zhang Y, et al. Nontuberculous mycobacteria. I: multicenter prevalence study in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(6):828-34.
43. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(4):367-416.
44. Piersimoni C, Scarparo C. Pulmonary infections associated with non-tuberculous mycobacteria in immunocompetent patients. *Lancet Infect Dis*. 2008;8(5):323-34.
45. Symoens F, Knoop C, Schrooyen M, Denis O, Estenne M, Nolard N, et al. Disseminated *Scedosporium apiospermum* infection in a cystic fibrosis patient after double-lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25(5):603-7.
46. Morio F, Horeau-Langlard D, Gay-Andrieu F, Talarmin JP, Haloun A, Treilhaud M, et al. Disseminated *Scedosporium/Pseudallescheria* infection after double-lung transplantation in patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol*. 2010;48(5):1978-82.
47. Máz L, Cuevas M, Lamas A, Sousa A, Quirce S, Suárez L. *Aspergillus fumigatus* and *Candida albicans* in cystic fibrosis: clinical significance and specific immune response involving serum immunoglobulins G, A, and M. *Arch Bronconeumol*. 2008;44(3):146-51.



## Capítulo 21

# OTRAS TERAPIAS

### Amparo Escribano Montaner

Unidad de Neumología y Fibrosis Quística  
Hospital Clínico Universitario de Valencia  
Universidad de Valencia. Valencia

### José Sirvent Gómez

Unidad de Neumología Pediátrica  
Complejo Hospitalario Universitario A Coruña  
A Coruña

Dado que la inflamación y obstrucción bronquial son dos de las alteraciones constantes que caracterizan la enfermedad pulmonar en la Fibrosis Quística (FQ), además de luchar contra la infección y tratar de potenciar y mejorar el aclaramiento mucociliar, el tratamiento de estos enfermos debe contemplar el control de la inflamación y la utilización de fármacos que reviertan la obstrucción de la vía aérea o la hiperreactividad bronquial.

## TRATAMIENTO ANTIINFLAMATORIO E INMUNOMODULADOR

La inflamación de las vías respiratorias en los pacientes con FQ es fundamentalmente neutrofílica y, aunque inicialmente se produce para evitar la propagación de la infección, su persistencia e intensidad acaba siendo, por sí misma, excesiva y nociva (1). Los neutrófilos liberan grandes cantidades de oxidasas y proteasas, que dañan directamente el epitelio bronquial contribuyendo a la formación de bronquiectasias, pero también generan o estimulan la producción de citoquinas y quimioquinas proinflamatorias que perpetúan el círculo vicioso infección-inflamación-daño pulmonar irreversible (2). Todo ello justifica la instauración precoz de un tratamiento antiinflamatorio, que podría limitar o retrasar la progresión del deterioro pulmonar y disminuir, potencialmente, la morbilidad y mortalidad de la enfermedad.

### MACRÓLIDOS

El tratamiento con macrólidos comenzó a aplicarse de forma empírica en pacientes con FQ tras haber demostrado su beneficio en la panbronquiolitis, una enfermedad pulmonar no FQ que se manifiesta por bronquiectasias e infección crónica por *Pseudomonas*. Posteriormente, distintos ensayos clínicos permitieron corroborar esta eficacia (3-6). El mayor de ellos (3), que recogía 185 pacientes con infección bronquial crónica por *Pseudomonas aeruginosa* y  $FEV_1 > 30\%$ , tratados con azitromicina, 500 mg por vía oral, o placebo, tres días a la semana durante 24 semanas, mostraba una mejoría significativa del  $FEV_1$  (4,4% versus 1,8%) y una disminución de las exacerbaciones pulmonares (40%) en los tratados con macrólidos. Otros estudios también evidenciaron reducción de las agudizaciones y del uso de antibioterapia oral, incluso en los enfermos en los que no se producía una mejoría de su función pulmonar (FP) (6,7). Del mismo modo, su administración a pacientes no infectados crónicamente por *Pseudomonas aeruginosa*, y sin alteración funcional, también disminuía las exacerbaciones (50%), los ciclos de antibioterapia oral (27%) y se acompañaba de un incremento de peso y del Índice de Masa Corporal (IMC) (8).

En 2005, una revisión Cochrane llega a la conclusión de que, a pesar del limitado número de estudios realizados hasta ese momento y de la heterogeneidad de las pautas utilizadas, los macrólidos son beneficiosos para los pacientes colonizados por *Pseudomonas aeruginosa*. Dos años después, la Guía para manejo pulmonar de la FQ de la Fundación americana de FQ (9) hace suya esta misma recomendación (Grado B) para los pacientes infectados, independientemente de sus síntomas y del FEV<sub>1</sub> que presenten. Sin embargo, dado que estas directrices fueron escritas antes de conocer el beneficio que también obtenían los no infectados (8), parece más correcta la propuesta de Simon (10) de plantear este tratamiento a todos los enfermos FQ mayores de seis años de edad, con síntomas clínicos de inflamación bronquial tales como tos crónica, o reducción del FEV<sub>1</sub>. Por lo general, se utiliza azitromicina, tres veces por semana, a dosis de 250 mg para pacientes con peso inferior a 40 kg y de 500 mg para los mayores de 40 kg. En adultos, una dosis diaria de 250 mg es igualmente eficaz (11).

Recientemente, un nuevo metaanálisis y revisión sistemática (12) ha revalidado los resultados comentados al demostrar que el tratamiento con azitromicina logra un incremento significativo del FEV<sub>1</sub>% (3,22%, 95% IC:1,38-5,06, p=0,0006, I(2)=0%) y de la FVC% (3,23%, 95% IC:1,62-4,85, p<0,0001, I(2)=0%) respecto a placebo, especialmente en el subgrupo colonizado por *Pseudomonas*.

Los mecanismos por los que los macrólidos mejoran la enfermedad pulmonar en la FQ no han sido totalmente aclarados: la azitromicina puede inhibir la comunicación bacteriana (detección de quórum) y reducir la capacidad de *Pseudomonas* para producir biofilms (uno de los mecanismos de defensa con los que tratan de impedir la acción de los antibióticos) (13). Podrían también afectar directamente a las bacterias infectantes y/o frenar la excesiva respuesta inflamatoria que existe en el pulmón de los enfermos con FQ (14). Además, aunque estos antibióticos son incapaces de eliminar *Pseudomonas* cultivadas en el laboratorio, tienen una actividad bactericida frente a las obtenidas en condiciones de inducir la formación de biofilms (15).

Por último, estos antibióticos son bien tolerados y no se han detectado efectos secundarios significativos respecto a placebo. Ocasionalmente pueden provocar náuseas, diarrea y sibilancias (2). En estos casos podría utilizarse una dosis más baja (por ejemplo, 250 mg, tres veces por semana, para pacientes adultos) (3).

El tratamiento con azitromicina no debe iniciarse si existe una infección por micobacterias no tuberculosas; por ello, antes de instaurarla, se recomienda investigar la existencia de estos microorganismos en el esputo, ya que, al ser los macrólidos un componente importante de las pautas de tratamiento para este tipo de infección, deberían solo utilizarse como parte de un régimen de varios fármacos, con el fin de evitar el desarrollo de resistencias. Por el mismo motivo, si la micobacteria se detectara una vez instaurada esta terapia, el antibiótico debería suprimirse.

En la actualidad, se están realizando estudios para evaluar los beneficios de los macrólidos en niños menores de seis años y en pacientes infectados con especies de *Burkholderia*.

## IBUPROFENO

El ibuprofeno fue propuesto como tratamiento antiinflamatorio a largo plazo en la FQ tras un ensayo controlado, de 4 años de duración, en 85 pacientes con enfermedad leve, que recibieron dosis altas de este fármaco (16,2-31,6 mg/kg) para alcanzar unos niveles sanguíneos máximos de 50 a 100 µg/mL. Este tratamiento lograba una mayor estabilidad nutricional y radiológica, menor tasa de hospitalizaciones y una reducción significativa de la caída de la FP (de un 40%) respecto a placebo, fundamentalmente en los niños de 5 a 13 años de edad, en los que llegaba a ser del 83% (16). Un ensayo multicéntrico posterior, en 142 pacientes de 6 a 18 años, corroboraba esta mejoría funcional, con aparente buena tolerancia (17), lo mismo que el seguimiento de más de 1.000 niños, sometidos a este tratamiento, incluidos en el registro de pacientes de la Fundación FQ americana, en los que se observaron algunos efectos secundarios como hemorragias gastrointestinales (18).

En el año 2000, una revisión Cochrane, que incluía 287 pacientes con FQ de entre 5 y 39 años de edad, apoyaba el uso de antiinflamatorios no esteroideos, fundamentalmente ibuprofeno, para enlentecer la progresión del daño pulmonar, especialmente en los niños de menor edad (19). Se recomienda su cese durante la administración de aminoglucósidos i.v., o de otros agentes nefrotóxicos (20), y es indispensable una monitorización apropiada de los posibles efectos adversos (21), así como la realización de estudios farmacodinámicos para asegurar la obtención de unos niveles adecuados en suero (22), ya que dosis subterapéuticas pueden incrementar la inflamación pulmonar (23).

A pesar de la recomendación Cochrane, dados los problemas que conlleva la monitorización de los niveles sanguíneos del fármaco, y el balance, no siempre positivo, entre los beneficios y riesgos de este tratamiento, en 2008 solo el 4% de los pacientes incluidos en el registro americano que cumplían criterios, recibían este tratamiento. Por eso, aunque la Guía para el manejo pulmonar de la FQ (9) sugiere la utilización de ibuprofeno en niños mayores de 6 años de edad con buena función pulmonar ( $FEV_1 > 60\%$ ), la evidencia que apoya su uso sigue siendo limitada y persiste preocupación sobre los efectos potenciales a largo plazo sobre la función renal. No se recomienda iniciar este tratamiento después de los 13 años, ni en pacientes con afectación moderada-grave de la función pulmonar, debido a la falta de pruebas sobre su eficacia en esta población. Tampoco se han realizado estudios en menores de 6 años (24).

## GLUCOCORTICOIDES

### Glucocorticoides sistémicos

Diversos estudios han demostrado los efectos beneficiosos de los glucocorticoides sistémicos (CS) (prednisona a dosis de 1 o 2 mg/Kg, en días alternos), administrados a largo plazo (>30 días), especialmente en niños con enfermedad pulmonar leve (25,26). Sin embargo, la mejoría lograda es transitoria y ligada a significativos efectos adversos, tales como diabetes, cataratas y retraso en la curva de crecimiento (a los 6 meses con las dosis altas y a los 24 meses con las dosis de 1 mg/Kg) (27), además de hiperglucemia y osteoporosis, a los que estos pacientes se muestran especialmente susceptibles. Por ello, ya en el año 2000, en una revisión Cochrane (28) se llega a la conclusión de que antes de instaurar tratamiento con glucocorticoides orales debería valorarse muy cuidadosamente su riesgo/beneficio. En esa misma línea se enmarca la Guía de la Fundación americana (9), que no los recomienda como tratamiento de rutina.

El beneficio observado con la aplicación de ciclos cortos de corticoides en las exacerbaciones de la EPOC hizo que algunos clínicos comenzaran a utilizarlos en las reagudizaciones respiratorias de los pacientes con FQ (29). Sin embargo, en un estudio piloto, doble ciego, placebo control, la administración de prednisona, 2 mg/Kg/día, durante 5 días, no produjo mejoría significativa del  $FEV_1$  (30). Por ello, mientras la Fundación de FQ americana considera que no existe suficiente evidencia para recomendar el uso rutinario de los CS en el tratamiento de la exacerbación pulmonar en la FQ (31), algunos autores (10) en su práctica clínica los utilizan (prednisona: 0,5-1,0 mg/kg/día máximo 40-60 mg/día,  $\leq 5$  días), pero solo en los pacientes con clínica asmática predominante, como opresión precordial, expectoración escasa (aún teniendo tapones mucosos en la Rx de tórax), prueba broncodilatadora positiva en la espirometría y presencia de sibilancias o escasa entrada de aire en la auscultación.

### Glucocorticoides inhalados

El uso de corticosteroides inhalados (CI) en pacientes con FQ es controvertido. A menudo se prescriben como tratamiento de las sibilancias recurrentes del lactante con FQ, y se mantienen después innecesariamente durante años. Las encuestas recogen su uso frecuente (hasta en el 52% de los niños y 56% de los adultos afectados con FQ en el Reino Unido), a pesar de lo cual, ningún estudio controlado ha mostrado que provoquen mejoría significativa de la FP, ni el cese de la corticoterapia sistémica en aquellos pacientes que la precisaban (32). Una revisión Cochrane sobre este tipo de tratamiento concluye que la evidencia es "insuficiente para establecer si los CI son beneficiosos o perjudiciales en estos enfermos" (33). La Guía para el manejo pulmonar de la Fundación americana de FQ (9) desaconseja su uso como agentes antiinflamatorios, en adultos y niños con FQ mayores de 6 años que no tengan asma. Estarían indicados en los que tuvieran asma o aspergilosis broncopulmonar alérgica, aunque el diagnóstico de



asma en pacientes con FQ puede ser problemático, ya que las sibilancias son un hallazgo común en ambas enfermedades (34). Este diagnóstico debería ser considerado en niños que presentan episodios de obstrucción bronquial que responden a broncodilatadores, cuando existen antecedentes familiares de asma, evidencia de atopia (eccema, rinitis) y datos analíticos compatibles (eosinofilia o elevación de la IgE) (35). Aunque en este tipo de pacientes el uso de CI no haya sido específicamente estudiado, se podría plantear en ellos un ensayo terapéutico y mantener este tratamiento en caso de buena respuesta. Precisamente, una respuesta individual positiva a esta terapia puede ayudarnos a diagnosticar asma en un paciente con FQ (36).

Con los corticoides inhalados también pueden producirse efectos secundarios: retraso del crecimiento en relación a dosis elevadas (37), o casos de Cushing, de desarrollo muy rápido, en pacientes que al mismo tiempo recibían itraconazol o claritromicina, debido a la inhibición del citocromo P450 (38).

## **CROMONAS**

Aunque el cromoglicato disódico (CGDS) ha sido usado como tratamiento de la hiperreactividad bronquial en la FQ, no existen ensayos clínicos con nedocromil, y los estudios planteados con CGDS son muy escasos, incluyen un número limitado de pacientes y no han sido capaces de demostrar ningún beneficio (9,39). Incluso algún estudio obtiene resultados negativos (39).

## **ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LOS LEUCOTRIENOS**

Los productos derivados del ácido araquidónico, específicamente los leucotrienos, pueden contribuir al mantenimiento de la inflamación pulmonar en la FQ. Esta hipótesis parece apoyarse en las altas concentraciones de cisteinil leucotrienos (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) detectadas en las secreciones respiratorias de los pacientes con FQ (40), aunque algún autor lo atribuya a una manifestación de atopia (41). Por ello, la inhibición de esta vía inflamatoria podría ser beneficiosa en esta enfermedad (9).

Actualmente, los estudios llevados a cabo con fármacos inhibidores de los leucotrienos son escasos y recogen solo un reducido número de pacientes. Aunque los resultados en alguno de ellos (con montelukast) son positivos sobre el FEV<sub>1</sub> (42,43), otros (con zafirlukast) no obtienen ningún beneficio (44). En cualquier caso, la evidencia no es suficiente para sentar su uso rutinario en estos pacientes (9).

## **TRATAMIENTO DE LA OBSTRUCCION BRONQUIAL**

La obstrucción del flujo aéreo es una de las principales características de la afectación pulmonar en la FQ, y son varios los mecanismos que la provocan: tapones mucosos por secreciones purulentas y engrosamiento de la pared bronquial debido a la inflamación y destrucción de las vías respiratorias. Un subgrupo de pacientes presenta además hiperreactividad bronquial y, muchos de ellos, aunque no todos, muestran síntomas y signos típicos de asma (disnea, sibilancias, tos tras el ejercicio, exposición a alérgenos o aire frío) (45).

## **BRONCODILADORES**

### **Agonistas $\beta$ 2-adrenérgicos**

Se trata de unos fármacos habituales en el tratamiento de la mayoría de los pacientes con FQ, a pesar de la falta de evidencia de su utilidad (46), conclusión que recoge una revisión Cochrane (47), en 2005. En ella se revisa una docena de publicaciones de las que solo dos mantenían este tratamiento más allá de 2 semanas, y aunque la mayoría (50-60%), mostraban mejoría en el FEV<sub>1</sub> tras su uso, el 30% no obtenían beneficios y entre el 10-20% sufrían una reducción paradójica del flujo aéreo (47). En general, los pacientes con obstrucción más grave del

flujo aéreo son los que muestran menor respuesta. El deterioro de la FP puede atribuirse al colapso dinámico que provocan sobre las vías aéreas (48), o al vaciamiento heterogéneo de diferentes segmentos pulmonares (49).

Existen dos razones teóricas para recomendar su uso:

- La existencia de hiperreactividad bronquial en un porcentaje nada despreciable de pacientes con FQ (25-50%).
- La mejora del aclaramiento mucociliar que reportan.

Se aconseja el uso de  $\beta_2$  adrenérgicos inhalados de corta duración, mediante cámara espaciadora (con mascarilla facial en los menores de 4 años), a las dosis habituales, como paso previo a las sesiones de fisioterapia respiratoria y ejercicio, para facilitar el aclaramiento de las secreciones, e inmediatamente antes de la inhalación de suero salino hipertónico, y/o rhDNasa, para reducir la broncoconstricción inducida por estos agentes y para mejorar y potenciar la penetración y distribución de estas drogas en las vías aéreas (9,10). No obstante, su prescripción deberá individualizarse en base a una respuesta positiva de la prueba broncodilatadora, de la que deberán realizarse controles periódicos, pues un mismo paciente puede presentar una respuesta variable, positiva o negativa, a los broncodilatadores a lo largo de su evolución.

Por lo que respecta a los  $\beta_2$  adrenérgicos de larga duración, son a menudo prescritos en pacientes con FQ que responden pobremente a la combinación de CI y  $\beta_2$  adrenérgicos inhalados de corta duración. *Bargon et al.* (50) y *Hordvik et al.* (51) encuentran mejores resultados con salmeterol que con salbutamol, tanto en la mejoría del pico flujo, de los síntomas y del uso de  $\beta_2$ -agonistas de rescate (50), como del FEV<sub>1</sub> (51). Un estudio posterior en pacientes mayores de 13 años (ninguno recibiendo CI), que utiliza durante 24 semanas altas dosis de salmeterol (100  $\mu$ g, x 2/día) en polvo seco, frente a salbutamol nebulizado, x 2/día (52), obtiene mejor FP, menor necesidad de broncodilatadores de rescate y menos síntomas respiratorios, con el salmeterol. Sin embargo, la mejoría funcional ya no se evidenciaba a las 4 semanas. Se desconoce qué pacientes podrían beneficiarse con su uso, por lo que en aquellos que no responden al tratamiento convencional, se podría realizar un ensayo terapéutico con salmeterol o formoterol, manteniéndolos solo en el caso de obtener una respuesta favorable (36).

#### Anticolinérgicos de acción corta: bromuro de ipratropio

El bromuro de ipratropio puede inducir broncodilatación en pacientes con FQ. *Cropp* (53) revisa su uso en la FQ y concluye que es tan efectivo como los  $\beta_2$ -agonistas, aunque más en adultos que en niños, al tener los primeros menor hiperreactividad pero más secreciones. Aunque *Cropp* plantea utilizarlo junto salbutamol para potenciar su efectividad, un estudio de *Ziebach et al.* (54) no demuestra beneficio en su asociación. Se están planteando ensayos clínicos para determinar el papel de tiotropio en el manejo crónico de la FQ.

#### Teofilina

La teofilina aunque aumenta la contractibilidad de la musculatura respiratoria y el aclaramiento mucociliar (55), prácticamente no se usa como broncodilatador, dados sus frecuentes efectos secundarios y la necesidad de monitorizar los niveles sanguíneos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Chmiel JF, Konstan MW. Inflammation and anti-inflammatory therapies for cystic fibrosis. *Clin Chest Med.* 2007;28(2):331.
2. Pressler T. Targeting airway inflammation in cystic fibrosis in children. *Pediatr Drugs.* 2011;13(3):141-48.
3. Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, Burns JL, Quittner AL, Cibene DA, 3rd, Macrolide Study Group. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;290(13):1749-56.
4. Southern KW, Barker PM, Solis A. Macrolide antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane database Syst Rev.* 2004;(2):CD002203.
5. Hansen CR, Pressiere T, Koch C, Høiby N. Long-term azithromycin treatment of cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection; an observational cohort study. *J Cyst Fibros.* 2005;4(1):35-40.
6. Clement A, Tamalet A, Leroux E, Ravilly S, Fauroux B, Jais JP. Long-term effects of azithromycin treatment in patients with cystic fibrosis: a double blind, placebo controlled trial. *Thorax.* 2006;61(10):895-902.
7. Saiman L, Mayer-Hamblett N, Campbell P, Marshall BC, Macrolide Study Group. Heterogeneity of treatment response to azithromycin in patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(8):1008-12.
8. Saiman L, Anstead M, Mayer-Hamblett N, Lands LC, Kloster M, Hocevar-Trnka J, AZ0004 Azithromycin Study Group. Effect of azithromycin on pulmonary function in patients with cystic fibrosis uninfected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010;303(17):1707-15.
9. Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA, Goss CH, Mogayzel PJ, Jr., Willey-Courand DB, et al. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines. Chronic Medications for Maintenance of Lung Health. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(10):957-69.
10. Simon RH. Cystic fibrosis: Overview of the treatment of lung disease. [internet]. Waltham (MA): update;2011. Disponible en [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).
11. Wolter J, Seeney S, Bell S, Bowler S, Masel P, McCormack J. Effect of long term treatment with azithromycin on disease parameters in cystic fibrosis: a randomised trial. *Thorax.* 2002;57(3):212-6.
12. Cai Y, Chai D, Wang R, Bai N, Liang BB, Liu Y. Effectiveness and safety of macrolides in cystic fibrosis patients: a meta-analysis and systematic review. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(5):968-78.
13. Hoffmann N, Lee B, Hentzer M, Rasmussen TB, Song Z, Johansen HK, et al. Azithromycin blocks quorum sensing and alginate polymer formation and increases the sensitivity to serum and stationary-growth-phase killing of *Pseudomonas aeruginosa* and attenuates chronic *P. aeruginosa* lung infection in Cftr(-/-) mice. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51(10):3677-87.
14. Wagner T, Burns JL. Anti-inflammatory properties of macrolides. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26(1):75-6.
15. Moskowitz SM, Foster JM, Emerson J, Burns JL. Clinically feasible biofilm susceptibility assay for isolates of *Pseudomonas aeruginosa* from patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol.* 2004;42(5):1915-22.
16. Konstan MW, Byard PJ, Hoppel CL, Davis PB. Effect of high-dose ibuprofen in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 1995;332(13):848-54.
17. Lands LC, Milner R, Cantin AM, Manson D, Corey M. High-dose ibuprofen in cystic fibrosis: Canadian safety and effectiveness trial. *J Pediatr.* 2007;151(3):249-54.
18. Konstan MW, Schluchter MD, Xue W, Davis PB. Clinical use of ibuprofen is associated with slower FEV1 decline in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(11):1084-9.
19. Dezateux C, Walters S, Balfour-Lynn I. Inhaled corticosteroids for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD001915.
20. Lands LC, Stanojevic S. Oral non-steroidal anti-inflammatory drug therapy for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(4):CD001505.
21. Arranz I, Martín-Suárez A, Lanao JM, Mora F, Vázquez C, Escríbano A, et al. Population pharmacokinetics of high dose ibuprofen in cystic fibrosis. *Arch Dis Child.* 2003;88(12):1128-30.
22. Konstan MW, Hoppel CL, Chai B, Davis PB. Ibuprofen in children with cystic fibrosis: Pharmacokinetics and adverse effects. *J Pediatr.* 1991;118(6):956-64.
23. Konstan MW, Krenicky JE, Finney MR, Kirchner HL, Hilliard KA, Hilliard JB, et al. Effect of ibuprofen on neutrophil migration in vivo in cystic fibrosis and healthy subjects. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003;306(3):1086-91.
24. Konstan MW. Ibuprofen therapy for cystic fibrosis lung disease: revisited. *Curr Opin Pulm Med.* 2008;14(6):567-73.
25. Auerbach HS, Williams M, Kirkpatrick JA, Colten HR. Alternate-day prednisone reduces morbidity and improves pulmonary function in cystic fibrosis. *Lancet.* 1985;2(8457):686-8.
26. Eigen H, Rosenstein BJ, FitzSimmons S, Schidlow DV. A multicenter study of alternate-day prednisone therapy in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Foundation Prednisone Trial Group. *J Pediatr.* 1995;126(4):515-23.
27. Lai HC, FitzSimmons SC, Allen DB, Kosorok MR, Rosenstein BJ, Campbell PW, et al. Risk of persistent growth impairment after alternate-day prednisone treatment in children with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 2000;342(12):851-9.
28. Cheng K, Ashby D, Smyth R. Oral steroids for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD000407.
29. Hester KL, Powell T, Downey DG, Elborn JS, Jarad NA. Glucocorticoids as an adjuvant treatment to intravenous antibiotics for cystic fibrosis pulmonary exacerbations: a UK Survey. *J Cyst Fibros.* 2007;6(4):311-3.
30. Dovey M, Aitken ML, Emerson J, McNamara S, Waltz DA, Gibson RL. Oral corticosteroid therapy in cystic fibrosis patients hospitalized for pulmonary exacerbation: a pilot study. *Chest.* 2007;132(4):1212-8.
31. Flume PA, Mogayzel PJ Jr, Robinson KA, Goss CH, Rosenblatt RL, Kuhn RJ, et al; Clinical Practice Guidelines for Pulmonary Therapies Committee. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: treatment of pulmonary exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(9):802-8.
32. Balfour-Lynn IM, Lees B, Hall P, Phillips G, Khan M, Flather M, et al. Multicenter randomized controlled trial of withdrawal of inhaled corticosteroids in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:1356-62.
33. Dezateux C, Walters S, Balfour-Lynn I. Inhaled corticosteroids for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD001915.
34. Kerem E, Reisman J, Corey M, Bentur L, Canny G, Levison H. Wheezing in infants with cystic fibrosis: clinical course, pulmonary function, and survival analysis. *Pediatrics.* 1992;90(5):703-6.
35. Morgan WJ, Butler SM, Johnson CA, Colin AA, FitzSimmons SC, Geller DE, et al. Epidemiologic study of cystic fibrosis: design and implementation of a prospective, multicenter, observational study of patients with cystic fibrosis in the US and Canada. *Pediatr Pulmonol.* 1999;28(4):231-41.
36. Balfour-Lynn IM. Asthma in cystic fibrosis. *J R Soc Med.* 2003;96 Suppl 43:30-4.
37. De Boeck K, De Baets F, Malfroot A, Desager K, Mouchet F, Proesmans M. Do inhaled corticosteroids impair long-term growth in prepubertal cystic fibrosis patients? *Eur J Pediatr.* 2007;166(1):23-8.
38. De Wachter E, Malfroot A, De Shutter I, Vanbesien J, De Schepper J. Inhaled budesonide induced Cushing's syndrome in cystic fibrosis patients due to drug inhibition of cytochrome P450. *J Cyst Fibros.* 2003;2(2):72-5.
39. Sivan Y, Arce P, Eigen H, Nickerson BG, Newth CJ. A double-blind, randomized study of sodium cromoglycate versus placebo in patients with cystic fibrosis and bronchial hyperreactivity. *J Allergy Clin Immunol.* 1990;85(3):649-54.
40. Lammers J-W. Leukotrienes and cystic fibrosis. *Clin Exp Allergy Rev.* 2001;1:175-7.
41. Greally P, Cook AJ, Sampson AP, Coleman R, Chambers S, Piper PJ, et al. Atopic children with cystic fibrosis have increased urinary leukotriene E4 concentrations and more severe pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol.* 1994;93(1 Pt 1):100-7.
42. Stelmach I, Korzeniewska A, Smejda K, Jarosz I, Stelmach W. Effect of montelukast on lung function and clinical symptoms in patients with cystic fibrosis. *Pneumonol Alergol Pol.* 2004;72(3-4):85-9.
43. Stelmach I, Korzeniewska A, Stelmach W, Majak P, Grzelewski T, Jerzynska J. Effects of montelukast treatment on clinical and inflammatory variables in patients with cystic fibrosis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005;95(4):372-80.

44. Conway SP, Etherington C, Peckham DG, Whitehead A. A pilot study of zafirlukast as an anti-inflammatory agent in the treatment of adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2003;2(1):25-8.
45. Weinberger M. Airways reactivity in patients with CF. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2002;23(1):77.
46. Brand PL. Bronchodilators in cystic fibrosis. *J R Soc Med*. 2000;93 Suppl 38:37-9.
47. Halfhide C, Evans HJ, Couriel J. Inhaled bronchodilators for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(4):CD003428.
48. Eber E, Oberwaldner B, Zach MS. Airway obstruction and airway wall instability in cystic fibrosis: the isolated and combined effect theophylline and sympathomimetics. *Pediatr Pulmonol*. 1988;4(4):205-12.
49. Zinman R, Wohl ME, Ingram RH Jr. Non homogeneous lung emptying in cystic fibrosis patients. Volume history and bronchodilator effects. *Am Rev Respir Dis*. 1991;143(6):1257-61.
50. Bargon J, Viel K, Dauletbaev N, Köhler B, Wolf M, Posselt HG, et al. Short-term effects of regular salmeterol treatment on adult cystic fibrosis patients. *Eur Respir J*. 1997;10(10):2307-11.
51. Hordvik NL, Sammut PH, Judy CG, Colombo JL. Effects of standard and high doses of salmeterol on lung function of hospitalized patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 1999;27(1):43-53.
52. Hordvik NL, Sammut PH, Judy CG, Colombo JL. Effectiveness and tolerability of high-dose salmeterol in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2002;34(4):287-96.
53. Cropp GJ. Effectiveness of bronchodilators in cystic fibrosis. *Am J Med*. 1996;100 (suppl 1A):19S-29S.
54. Ziebach R, Pietsch-Breitfeld B, Bichler M, Busch A, Riethmüller J, Stern M. Bronchodilatory effects of salbutamol, ipratropium bromide, and their combination: double-blind, placebo-controlled crossover study in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2001;31(6):431-5.
55. Wanner A. Effects of methylxanthines on airway mucociliary function. *Am J Med*. 1985;79(6A):16-21.



## Capítulo 22

# REHABILITACIÓN RESPIRATORIA Y EJERCICIO FÍSICO

### Esperanza de Carlos Iriarte

Unidad de Fibrosis Quística  
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

### Margarita Pérez Ruiz

Laboratorio de Fisiología del Ejercicio P-102  
Universidad Europea de Madrid. Madrid

## INTRODUCCIÓN

Los programas de rehabilitación son intervenciones integrales cuyo objetivo es mejorar el estado de salud y reducir los costes en enfermedades respiratorias crónicas (1,2).

El aclaramiento de las secreciones de las vías aéreas de los pacientes con Fibrosis Quística (FQ) es un componente importante en la lucha para preservar su función pulmonar. En 2005, la Sociedad Europea de Fibrosis Quística formó el Comité de Terapias Pulmonares para revisar toda la literatura médica sobre varias terapias de eliminación de secreciones que se utilizan en el tratamiento de la FQ (3). Las recomendaciones fueron que este tratamiento debe ser realizado por todos los pacientes con FQ, que ninguna forma de terapia física es superior a otra, y que los pacientes pueden expresar la preferencia de un tratamiento sobre otro. También concluyeron que el ejercicio aeróbico es beneficioso y debe ser incluido en la rutina de salud de estos enfermos.

Antes de iniciar un tratamiento debemos preguntarnos: ¿Qué tratamiento es el mejor según la edad o etapa de la enfermedad pulmonar? ¿Qué terapia no es adecuada para este paciente?, y ayudar a las familias a crear rutinas de eliminación de secreciones buscando las mas apropiadas para cada enfermo con FQ (4,5).

El cuidado óptimo se basará en una buena comunicación dentro del marco multidisciplinar entre todos los miembros del equipo, el niño y la familia. Los padres de niños enfermos son muy sensibles al estrés y este hecho se debe tener en cuenta cuando se propone el tratamiento, con una explicación cuidadosa de los objetivos y necesidad del mismo (6); esto es de especial interés en la adolescencia (7). La mayor supervivencia de estos pacientes hace que puedan aparecer otros problemas como el dolor musculoesquelético y la incontinencia urinaria, que requieren tratamiento específico (8,9).

## REHABILITACIÓN RESPIRATORIA

### EVALUACIÓN EN CONSULTA

Se realiza en consultas externas programadas o durante los ingresos hospitalarios en colaboración con el pediatra y/o neumólogo (3). Deben evaluarse los siguientes aspectos:

- Función pulmonar, síntomas y signos respiratorios, y capacidad de ejercicio.
- Volumen, características del esputo y grado de disnea.
- Postura, movilidad torácica, fuerza y resistencia muscular.
- Calidad y cumplimiento del tratamiento.
- Evaluación de las técnicas aplicadas en una sesión completa de tratamiento.

### OBJETIVOS DE LA REHABILITACIÓN RESPIRATORIA

- Devolver al paciente al mayor nivel posible de funcionalidad para conseguir independencia de la familia y en su entorno social.
- Movilizar y drenar las secreciones mediante la fisioterapia y el ejercicio aeróbico.
- Prevenir y reducir la disnea mediante técnicas de respiración, ejercicio controlado y fortalecimiento de los músculos inspiratorios.
- Evitar las deformidades como la cifosis, sobre todo en la etapa de la adolescencia, con la realización de ejercicios específicos.

### TÉCNICAS DE ACLARAMIENTO MUCOCILIAR

El objetivo de la eliminación de las secreciones es mejorar la obstrucción de las vías aéreas, disminuir su resistencia, facilitar la ventilación, y disminuir el riesgo de infección e inflamación, reduciendo así a largo plazo el daño de las vías aéreas.

La fisioterapia está contemplada como tratamiento habitual en las guías clínicas (4,8,10,11) y dentro del Consenso Europeo (12), siendo su función primordial la eliminación de secreciones, existiendo diversas técnicas de tratamiento (11,13).

Existe controversia sobre cuáles son las técnicas más adecuadas a largo plazo para lograr que la enfermedad pediátrica no tenga consecuencias en los adultos. *McIlwaine M*, comparó el efecto de la fisioterapia convencional (drenaje postural y percusión) con la técnica de espiración forzada (FET), llegando a la conclusión de que existía un mayor deterioro de la función pulmonar en pacientes que usan solo FET comparado con los que también realizan fisioterapia convencional, aunque tampoco existen diferencias con la utilización de otras técnicas como el drenaje autógeno (14). Aunque estos hallazgos justifican el uso continuado de fisioterapia convencional, nuevos avances han incluido la introducción de dispositivos, como la presión positiva espiratoria (PEP) y la oscilación. En la actualidad, se recomienda su incorporación a los regímenes terapéuticos (15). En la revisión de la Cochrane de 2006 (16) concluyen que no hay pruebas de que la PEP fuera una intervención de mayor o menor efectividad que otras formas de fisioterapia, y en la revisión de 2009 (17), al analizar los beneficios de añadir la oscilación a los dispositivos PEP, llegan a conclusiones similares.

Tras la introducción de otros dispositivos, como los chalecos vibratorios y los sistemas de ventilación-percusión intrapulmonar, podemos concluir que son técnicas que no difieren de la fisioterapia convencional (18-21).

La relación entre la fisioterapia mediante drenaje postural y el reflujo gastroesofágico (RGE) requiere una atención aparte, ya que tiene implicaciones directas para la enfermedad pulmonar en la FQ. Cuando la fisioterapia convencional

se cambió por la utilización de PEP todos los pacientes tuvieron una reducción en los síntomas de reflujo, aunque en los lactantes con FQ la presencia de RGE durante la fisioterapia se mantiene en controversia (22). Existen diversos grados de recomendación de cada terapia (23).

## Técnicas de fisioterapia

### ■ Postura

La postura es usada con frecuencia para optimizar la función respiratoria mediante la redistribución de la ventilación para mejorar la permeabilidad de las vías aéreas, teniendo en cuenta que los patrones de ventilación regional difieren entre los lactantes y los niños mayores. La posiciones asistidas por la gravedad (drenaje postural), junto con la percusión torácica, han sido el método más utilizado en los lactantes y niños pequeños. El uso de posturas en Trendelenburg es desaconsejado en lactantes, indicando el uso de drenaje postural modificado que elimina esta postura, para evitar el RGE.

### ■ Percusión y vibraciones torácicas

La percusión (palmeteo) se aplica utilizando los dedos, las manos o una mascarilla facial blanda. Las vibraciones son compresiones oscilatorias rápidas aplicadas en la pared torácica durante la espiración. La frecuencia del movimiento ciliar es de 11-15 Hz, y las frecuencias conseguidas mediante estas técnicas deben mantenerse en estos niveles o superiores. En general son bien toleradas y han sido muy utilizadas en pacientes pediátricos. Se deben aplicar con precaución en niños con disnea, RGE, osteopenia, deficiencias nutricionales o coagulopatías, y en los lactantes se debe vigilar la posición de la cabeza.

### ■ Técnica respiratoria del ciclo activo

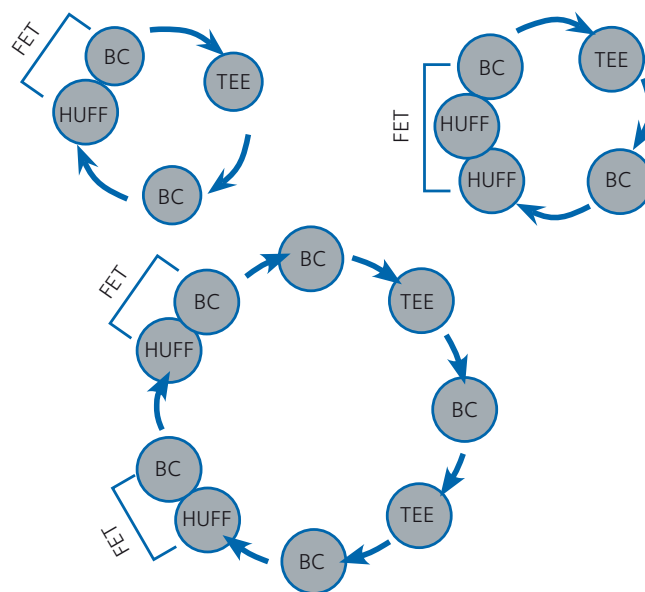
El método conlleva un ciclo de técnicas respiratorias que se puede adaptar a cada paciente. Los componentes del ciclo activo incluyen ejercicios de control respiratorio (BC), ejercicios de expansión torácica (TEE) y técnicas de espiración forzada (FET), repitiendo todo el ciclo hasta que no es productivo. Se puede asociar a posiciones de drenaje (Fig. 1).

- Control de la respiración (BC). Es una respiración suave, a volumen corriente, alentando al paciente a usar la parte inferior del tórax y relajar la parte superior.
- Ejercicios de expansión torácica (TEE). Son inspiraciones profundas al máximo de la capacidad pulmonar dirigidas hacia la expansión inferior del tórax.
- Técnica de espiración forzada (FET). Es una combinación de una o dos espiraciones forzadas (huffs) intercaladas con los períodos de control de la respiración.

Se recomienda un mínimo de diez minutos en una posición productiva. Dos posiciones suelen ser suficientes para una sesión. El tiempo total de tratamiento es de entre 10 y 30 minutos. La tos y los huffs serían intervenciones eficaces para ayudar a la eliminación de secreciones en pacientes con FQ debido a las tasas de flujo espiratorio altas (24).

FIGURA 1

Técnica del ciclo activo



**Técnica respiratoria del ciclo activo.** Control de la respiración (Breathing Control (BC)), Ejercicios de expansión torácica (Thoracic Expansion Exercises (TEE)), Técnica de espiración forzada (Forced Expiration Technique (FET)). Tomado de "The Thoracic Society of Australia and New Zealand 2008". Con permiso.



### ■ Drenaje autógeno

El método se realiza en tres fases secuenciales: iniciando con volúmenes pulmonares bajos y finalizando en la reserva inspiratoria, para obtener flujos altos, manteniendo al mínimo las resistencias para evitar el colapso de las vías aéreas.

1. Fase 'despegar', respiración con volúmenes bajos para movilizar el moco periférico.
2. Fase 'recogida', a volumen corriente, donde se acumula el moco en la región central.
3. Fase 'evacuar', la respiración se realiza con los mayores volúmenes pulmonares con el fin de expulsar las secreciones de las vías aéreas centrales.

Se puede realizar en cualquier posición, pero la más frecuente es sentado. Puede ser adaptada para lactantes y niños pequeños, de forma pasiva, aplicando presiones suaves para guiar el movimiento del tórax, siendo conocido como drenaje autógeno asistido. Está indicada en hiperreactividad bronquial.

### Dispositivos de presión espiratoria positiva

#### ■ Presión espiratoria positiva (PEP)

La PEP administrada mediante mascarilla o boquilla favorece la eliminación del moco. El nivel de presión aplicada se mide mediante la inserción de un manómetro entre la mascarilla y el dispositivo y debe proporcionar una PEP constante de 10-20 cm H<sub>2</sub>O en la mitad de la espiración, pudiendo ser modificada en algunos dispositivos según las necesidades del individuo. Se realiza con el enfermo sentado respirando a volumen corriente durante 10-15 respiraciones; posteriormente se retira la mascarilla y se eliminan las secreciones con maniobras de espiración forzada. Está indicada en traqueo y broncomalacia, debilidad de los músculos respiratorios, atelectasia por tapones de moco y contraindicada en el neumotórax y hemoptisis.



Flutter®

Existen adaptaciones para niños pequeños como la botella PEP de burbujas, en la que se sopla a través de una botella de agua coloreada o jabonosa, vigilando la posible aspiración. Existen, asimismo, dispositivos que proporcionan PEP de alta presión, entre 40-100 cm H<sub>2</sub>O, necesitando un menor número de respiraciones por ciclo respiratorio, aunque hay que ser más vigilantes en cuanto a las contraindicaciones de la PEP.



Cornet®

#### ■ PEP oscilante

Combina la oscilación y la presión positiva durante la espiración, asociando el efecto de la presión para mantener la permeabilidad de las vías aéreas y la vibración oscilatoria para movilizar las secreciones. Los regímenes de tratamiento varían algo para cada dispositivo, pero podemos recomendar 5-10 respiraciones con pausa inspiratoria corta y espiración a través de la boquilla, seguidas de técnicas de espiración forzada para eliminar las secreciones. Las frecuencias de oscilación de estos dispositivos están dentro del rango demostrado para mejorar la movilización de las secreciones, y son sistemas seguros (25,15). Los dispositivos más utilizados son los siguientes:

- **Flutter®.** Su rendimiento depende de la gravedad, de tal manera que el dispositivo debe colocarse en posición horizontal para producir oscilación.
- **Acapella®.** Aplica los principios de la alta frecuencia de oscilación del flujo de aire y PEP mediante el empleo de una palanca de contrapeso y un imán.



Acapella®

- **RC-Cornet®.** Se llevará a cabo la maniobra en cualquier ángulo, durante el tratamiento, por lo que puede ser utilizado con el paciente en posición sentada o en decúbito.

### Compresión oscilatoria de alta frecuencia de la pared torácica

Proporciona compresiones oscilatorias externas a la pared torácica con una frecuencia entre 5–20 Hz. Un generador de impulsos de aire transmite fuerzas de compresión a un chaleco inflable que se ajusta apretadamente sobre el tórax. El mecanismo de acción se puede explicar por el aumento del flujo de aire y la producción de fuerzas de arrastre similares a las de la tos. Las vibraciones pueden reducir también las propiedades viscoelásticas de las secreciones, y han demostrado ser eficaces en FQ (21). Existen múltiples tipos en el mercado adaptados para la edad.

### Percusión-vibración intrapulmonar

Superpone mini impulsos de aire con frecuencia alta (50–150 ciclos/min) sobre el patrón respiratorio del individuo, lo que conduce a una vibración interna de las vías aéreas. La máquina consta de un generador de flujo a presión alta, una válvula para interrupción del flujo y un circuito de respiración con un nebulizador que puede ser conectado simultáneamente a la boquilla para inhalación de aerosoles. Esta técnica puede ser igual o más efectiva que la fisioterapia convencional en FQ, siendo un método de tratamiento seguro (19–21). Deberá evitarse en pacientes con osteopenia u osteoporosis, dolor torácico no controlado, fracturas costales o coagulopatías, y no debe utilizarse directamente sobre dispositivos implantados como gastrostomía.

## TÉCNICAS Y RÉGIMEN DE TRATAMIENTO SEGÚN LA EDAD

La edad es un factor que determinará la prescripción. Se introducirán progresivamente aquellas técnicas que requieran colaboración como el ciclo activo y el drenaje autógeno. En el lactante y el niño pequeño, el tratamiento se basará en la fisioterapia convencional. La PEP y PEP oscilatoria deberán complementar a la fisioterapia en los niños mayores (Tabla 1).

Tabla 1 Aclaramiento mucociliar según edad

Años	Lactante	<3 Años	3 a 7	7 a 9	9 a 12	12 a 16
Ciclo activo	NO	NO	NO	SÍ	SÍ	SÍ
Drenaje autógeno	NO	NO	NO	SÍ	SÍ	SÍ
PEP	NO	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
PEP de alta presión	NO	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
Botella PEP	NO	NO	SÍ	SÍ	NO	NO
PEP oscilante	NO	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
Drenaje postural	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
Drenaje postural modificado	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
Percusión y vibración	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	NO
Oscilación alta frecuencia pared torácica	NO	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
Percusión-vibración intrapulmonar	NO	NO	NO	SÍ	SÍ	SÍ

En general, se aconseja que desde el momento del diagnóstico, aún en pacientes asintomáticos, se debe entrenar a los padres, para que el niño acepte el tratamiento como rutina diaria, ya que puede haber inflamación de la vía aérea en fases precoces. Se pueden realizar una o dos sesiones diarias, dependiendo de la afectación y de la disponibilidad familiar, aumentando su frecuencia en las agudizaciones. El tiempo se incrementará con la edad, siendo preferible en general una pauta de ejercicios a lo largo del día que la clásica sesión diaria.

### ■ Manejo de los lactantes y niños pequeños

El drenaje postural y la percusión-vibración se ha mantenido como el tratamiento de elección en el Reino Unido, pero otros centros europeos de FQ utilizan métodos alternativos de limpieza de las vías aéreas en recién nacidos y niños pequeños. El régimen general de drenaje incluye los segmentos apicales de los lóbulos superiores, alternando decúbito supino y prono. Se recomienda tratamiento entre 1-3 veces al día antes de las comidas. Se recomienda un máximo de 20 minutos por sesión. La cabeza del bebé debe estar bien apoyada, especialmente en los prematuros. Son preferibles las posturas de drenaje modificado para evitar el RGE.

### ■ A la edad de dos o tres años

Los niños generalmente pueden comenzar a desempeñar un papel más activo en el tratamiento. Pueden ser introducidos gradualmente a una mayor independencia en la modalidad de tratamiento adecuado para ellos. Es deseable incorporar juegos, como camas elásticas, aconsejando a la familia y evitando las sesiones estresantes de fisioterapia.

### ■ A partir de los 5 años

Se introducirá gradualmente la técnica del ciclo activo, continuando con el drenaje postural dependiendo del estado clínico y de la capacidad familiar. Un niño entre 7-10 años, por lo general, es capaz de realizar la técnica del ciclo activo, iniciarse en el drenaje autógeno y utilizar correctamente la PEP/PEP oscilante que hayamos elegido para él. Se debe animar a la familia a la práctica deportiva, según preferencias.

### ■ Adolescente y adulto

Deben practicar un programa de ejercicio físico y realizar correctamente todas las modalidades de tratamiento, pudiendo ser necesaria la fisioterapia de forma pasiva en pacientes gravemente afectados y en sesiones de, al menos, 30 min de duración. El paciente y su familia deben colaborar en la elección del procedimiento terapéutico según las características y el estilo de vida del sujeto.

## REHABILITACIÓN EN EL DOLOR MUSCULOESQUELÉTICO

La prevalencia de síntomas reumáticos aumenta con la edad y la gravedad de la FQ, siendo más frecuente en adultos y asociados a la infección por *Pseudomonas aeruginosa* sin un patrón específico de los síntomas o signos musculo-esqueléticos para la FQ (26). La deformidad torácica es secundaria a la hiperinsuflación pulmonar, pudiendo ser causa de dolor vertebral y mialgia. El enfoque de tratamiento óptimo no está claro. La combinación de fisioterapia, electroterapia analgésica y masaje se asocia con una reducción en el dolor (9).

### ■ Osteoporosis

La densidad mineral ósea reducida es mayor en pacientes con FQ más grave (26). La terapia mediante ejercicio específico, especialmente de carga, con recomendaciones para evitar las fracturas vertebrales, puede estar indicada en este grupo.

### ■ Artritis. Osteoartropatía hipertrófica

El tratamiento mediante terapia física incluye: reposo, medidas para prevenir la deformidad y terapia física analgésica en la fase aguda, seguidas de consejos de ergonomía articular y cinesiterapia si fuera necesario.

## INCONTINENCIA URINARIA

La incontinencia urinaria (IU) es un problema común en mujeres adultas con FQ, siendo de esfuerzo y leve en la mayoría (27). Actualmente, en algunos países se incorpora su manejo al tratamiento de la FQ, ya que es tratable y

potencialmente se puede prevenir (28). La prevalencia y la gravedad de la IU en pacientes pediátricos es variable según los estudios y deben ser evaluadas como un problema potencial en todas las niñas desde la edad de 11 años (29,30). En pacientes con IU, la evaluación incluye estudio de la musculatura del suelo pélvico y un programa de ejercicios específicos para este problema (31). En todas las niñas es aconsejable enseñar ejercicios de contracción del suelo pélvico durante la tos, maniobras de espiración forzada, estornudos y risa, así como realizar los ejercicios respiratorios en las posiciones que mejoran la función del suelo pélvico.

## EJERCICIO COMO TERAPIA

El ejercicio en esta población tiene como objetivo mejorar todas las cualidades que conforman la condición física o *fitness*, entre las que destacamos el componente cardiorrespiratorio, componente metabólico, componente neuromuscular, donde incluimos la resistencia y fuerza muscular y, por último, composición corporal y flexibilidad. El ejercicio aplicado a la patología debe estar siempre adaptado a las circunstancias y evolución de la misma, conociendo perfectamente las precauciones que se tienen que considerar en cada momento para que así resulte seguro, útil y beneficioso, mejorando de forma integral todos los sistemas orgánicos y, por tanto, la calidad de vida del niño.

### LA ENFERMEDAD COMO LIMITANTE DEL EJERCICIO

La tolerancia al ejercicio en los niños que padecen FQ está disminuida y es multifactorial; estos niños muestran afectación de cada una de las cualidades que conforman el *fitness*, por lo que el deterioro cardiopulmonar, la disminución de resistencia y fuerza muscular, la disminución de composición corporal y el estado nutricional, además de aspectos relacionados con la flexibilidad y otros como la termorregulación, la activación del sistema simpático y la activación hormonal pueden estar afectados. Y aunque tradicionalmente se ha considerado que la causa más importante pudiera ser la mecánica ventilatoria, hoy se sabe que en muchos casos es la disfunción de los músculos periféricos uno de los factores decisivos de la baja capacidad aeróbica que tienen algunos de los niños que padecen FQ. El deterioro de la función pulmonar, la absorción de nutrientes y la infección bacteriana recurrente se describen en la bibliografía como los problemas más frecuentes en los niños que padecen FQ (32).

#### Componente cardiopulmonar

Una de las causas principales de la limitación del ejercicio es el deterioro del sistema pulmonar. Por un lado, la obstrucción de los bronquiolos afecta el intercambio gaseoso, los músculos respiratorios están debilitados, y el tejido pulmonar inflamado. La hiperinsuflación pulmonar provoca un gran trabajo respiratorio que hace que la carga de trabajo de los músculos respiratorios esté aumentada y origine una intensa percepción de trabajo respiratorio. Los pacientes con FQ aumentan las demandas metabólicas durante el ejercicio, utilizando una mayor ventilación minuto que compensa el incremento del espacio muerto pulmonar. Este incremento en el coste energético de la ventilación reduce la capacidad de ejercicio, ya que compite con el oxígeno necesario para la musculatura periférica que realiza ejercicio (33), y el bajo nivel de actividad física origina baja capacidad cardiorrespiratoria o funcional (34,35). Ambos, por un lado, función pulmonar, expresada como volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) y capacidad vital forzada (FVC), y capacidad cardiorrespiratoria, expresada como consumo de oxígeno pico (VO<sub>2</sub> pico), son fuertes indicadores de supervivencia en los pacientes que padecen esta enfermedad (35).

En estos enfermos se observan elevaciones de interleuquina-8 (IL-8) y otras citoquinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral (TNF $\alpha$ ), IL-1 $\beta$ , e IL-6 en la vía aérea (36). Algunos estudios informan de que el ejercicio regular protege de enfermedades asociadas a la llamada inflamación sistémica de baja intensidad. Los efectos a largo plazo del ejercicio pueden asociarse a una respuesta antiinflamatoria particularmente mediada por IL-6 muscular. La concentración de IL-6 muscular estimula la aparición en la circulación de citoquinas antiinflamatorias

(IL-1ra y IL-10) e inhibe la producción de citoquinas proinflamatorias TNF- $\alpha$  (37). Tal vez este efecto aminore la inflamación crónica sufrida en esta población.

El **sistema cardiovascular** se ve afectado en la enfermedad pulmonar crónica por numerosas causas. Una de las más importantes reside en el incremento de sobrecarga ventricular derecha impuesto por la elevada resistencia vascular pulmonar; estos efectos sobre el corazón derecho provocan una hipertrofia ventricular derecha que, si es grave o no recibe tratamiento, puede comprometer el llenado ventricular izquierdo a través del *shunt* septal, reduciendo la disponibilidad del corazón para satisfacer las demandas del ejercicio (34). Diversos trabajos han analizado el gasto cardíaco al esfuerzo incremental, mostrando que los factores cardiovasculares no limitan la tolerancia al ejercicio en aquellos pacientes con FQ que no padecen problemas graves pulmonares o hepáticos.

La frecuencia cardíaca basal es mayor y la frecuencia cardíaca pico al máximo esfuerzo es menor que en población sana de la misma edad (38), probablemente porque el ejercicio está limitado por la mecánica ventilatoria antes de alcanzar el límite cardiovascular; esto supone una menor reserva cardíaca que limita la capacidad de esfuerzo. El volumen sistólico y el gasto cardíaco durante el ejercicio de carácter submáximo están deteriorados en el enfermo con FQ evolucionado, es decir con FEV<sub>1</sub> <50%. Cuando progresa el deterioro del tejido pulmonar puede desembocar en una insuficiencia cardíaca derecha, que puede complicarse con una disfunción diastólica del ventrículo izquierdo en reposo y en ejercicio (39).

Finalmente, la inactividad puede conducir al desacondicionamiento cardiovascular que provocará limitación de la tolerancia al ejercicio.

#### Componente neuromuscular: resistencia y fuerza muscular

El gasto energético en reposo puede estar aumentado un 25% en esta población enferma y la eficiencia muscular mecánica está disminuida en un 25%, tal vez justificado por la limitación del trabajo mitocondrial (40). La pérdida de peso y, consecuentemente, la pérdida de proteínas musculares ocurre aproximadamente en el 30% de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica; la disfunción muscular también es atribuida al desacondicionamiento inducido por la inactividad, a la inflamación sistémica, estrés oxidativo, reducción de la masa muscular, hipoxemia y uso de corticoides. La reducción de la capacidad del metabolismo aeróbico muscular puede influir en la tolerancia al ejercicio, destacando un incremento temprano de la acidosis láctica y una necesidad temprana del incremento ventilatorio que contribuyen a la terminación temprana del ejercicio. Esto se exagera por la tendencia a retener CO<sub>2</sub> durante el ejercicio debido a la disfunción en la mecánica ventilatoria. Por otro lado, los músculos periféricos están también debilitados debido a la inflamación sistémica, al estrés oxidativo y a la falta de ejercicio de alta intensidad (41).

La fatiga de las piernas contribuye a la baja tolerancia al ejercicio en enfermedades respiratorias crónicas, contribuyendo a la limitación al ejercicio.

El diafragma de estos pacientes se adapta a la sobrecarga crónica, mostrando una gran resistencia a la fatiga; como resultado de ello, la fuerza de los músculos inspiratorios es mayor que la de los sujetos sanos. Sin embargo, estos pacientes a menudo sufren una hiperinsuflación pulmonar que contribuye a la hipercapnia, disnea, desaturación y reducción del rendimiento. Durante el ejercicio, el diafragma puede necesitar gran cantidad de flujo sanguíneo y esto hace que el reparto de sangre a los músculos en ejercicio sea menor, lo que contribuiría a limitar el ejercicio (34).

#### Composición corporal

Los niños con FQ tienen bajo peso, más pronunciado cuanto más grave es la enfermedad pulmonar asociada a la FQ. La disminución de peso está asociada con la disminución de los depósitos grasos y de masa muscular, lo que afecta a cualidades como la fuerza y la capacidad funcional del niño. Durante las fases más avanzadas de la enfermedad se describen también deficiencias nutricionales, que pueden afectar al componente muscular (42).

### Flexibilidad

En la mayoría de los pacientes con FQ, la flexibilidad no es el mayor limitante del rendimiento; los pacientes con FQ pueden tener osteoartropatía hipertrófica que puede alterar la flexibilidad articular. Cifosis y otras anomalías ortopédicas, incluyendo osteopenia, dolor muscular, contracturas y cambios posturales, pueden alterar la flexibilidad. Finalmente, algunos medicamentos usados de rutina, como es el caso de los corticoides, pueden interferir con la flexibilidad y la eficacia muscular (42).

### Otros aspectos

Destacamos que los pacientes con FQ tienen un incremento de la actividad del sistema nervioso autónomo simpático, lo que condiciona una elevada frecuencia cardíaca de reposo y una menor reserva cardíaca; esta mayor activación del sistema simpático hace que la recuperación de la frecuencia cardíaca después de hacer ejercicio esté más enlentecida, con lo que algunos niños pueden tener una peor recuperación cardiovascular. Respecto a la termorregulación durante el ejercicio, estos pacientes con FQ pierden mayor cantidad de electrolitos (sodio y cloro) en el sudor, y a veces infraestiman la necesidad de hidratarse, por lo que la recomendación para ellos es que deben forzar la ingesta de líquidos a pesar de no sentir sed (42).

## EVIDENCIAS CIENTÍFICAS DE LOS EFECTOS BENEFICIOSOS DEL EJERCICIO

Numerosos estudios, ya desde hace más de 4 décadas, aportan información sobre los beneficios del ejercicio físico en esta patología. En la Tabla 2 queda reflejada de forma resumida la mejora obtenida en cada uno de los componentes relacionados con el *fitness* cuando se programa un entrenamiento adaptado a la edad del niño y bien dosificado (42,43).

Diversos estudios han mostrado que los pacientes con FQ pueden mejorar la capacidad aeróbica ( $VO_2$  pico) y la resistencia cardiovascular (44-46). También existen evidencias científicas que demuestran una mejora de la función pulmonar cuando la duración del programa es suficientemente larga en el tiempo y la intensidad es relativamente alta, mostrando menor declinar de la función pulmonar medida como  $FEV_1$  (47); la calidad de vida mejora tal y como reflejan las encuestas obtenidas en esta población (48). La participación en programas de entrenamiento que incluyan fuerza muscular ayuda a mejorar la ganancia de peso libre de grasa, encontrando trabajos que añaden un efecto beneficioso en el aclaramiento del moco (49). La Figura 2 trata de esquematizar el aprovisionamiento de energía para realizar ejercicio en niños con FQ y la Figura 3 los beneficios obtenidos después de un programa de ejercicio en niños con FQ (50).

**Tabla 2** Efectos de los programas de ejercicio en la FQ

Componentes de la condición física	Efectos del entrenamiento
<b>Componente cardiorrespiratorio</b>	
Función pulmonar (estática)	Beneficio: mejora del $FEV_1$ o reducción de su disminución natural
Potencia aeróbica ( $VO_2$ pico)	Mejora
Frecuencia cardíaca	Bradicardia. Mayor reserva cardíaca
<b>Componente neuromuscular</b>	
Resistencia muscular	Mejora
Fuerza muscular	
• Respiratoria	Mejora
• Periférica	Mejora
<b>Composición corporal y flexibilidad</b>	
Peso corporal	Mantenido o incrementado
Masa magra	Incrementada
Flexibilidad	Menos analizada

Modificado de Ref. 42.

Los beneficios a corto y largo plazo del ejercicio sobre el *fitness* quedan reflejados en la mejora de la calidad de vida, en la mejora psicológica y en la mejora de la potencia aeróbica, que es una variable del pronóstico de la enfermedad.

## EL EJERCICIO COMO HERRAMIENTA DE APOYO AL TRATAMIENTO

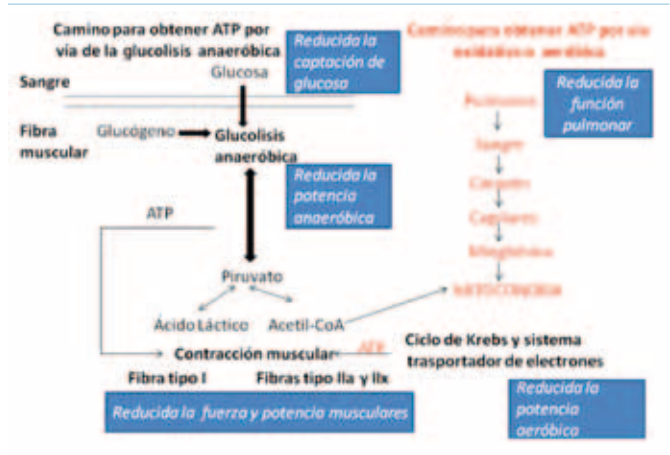
Las recomendaciones de ejercicio cardiorrespiratorio y de fuerza que debe realizar la población infantil están establecidas por los organismos oficiales de referencia, Ministerio de Sanidad del Reino Unido y el Centro de control y prevención de enfermedades (CDC), y el Ministerio de Sanidad de Australia (51), que aconsejan que los niños sanos deben realizar al menos 60 minutos diarios de actividad física de moderada a intensa 5 días a la semana. Asimismo, la Asociación nacional de acondicionamiento y fuerza (*National Strength and Conditioning Association* -NSCA) publica en 1985 el primer informe sobre la importancia que tiene el entrenamiento de fuerza en los jóvenes, y se aconseja el protocolo más adecuado en cuanto al número, series, repeticiones y cargas para cada unidad funcional muscular de acuerdo a la etapa de desarrollo puberal en la que se encuentre (52).

No solo es esencial la actividad física para el normal crecimiento y desarrollo del niño, sino que también ayuda a disminuir el riesgo de desarrollar enfermedades crónicas en la edad adulta (53). El ejercicio físico es reconocido como parte del tratamiento pautado en esta población.

La respuesta al ejercicio en estos pacientes se estudia desde principios de los años 70, y la programación de entrenamiento se lleva a cabo desde finales de la citada década. Hay evidencia científica que sugiere que los niños con FQ moderada-grave pueden beneficiarse del entrenamiento aeróbico y de fuerza, pero pocos estudios tienen un diseño aleatorio que nos ofrezca unos resultados y conclusiones fiables. En este capítulo trataremos de centrarnos en los resultados de cinco estudios aleatorios con grupo control.

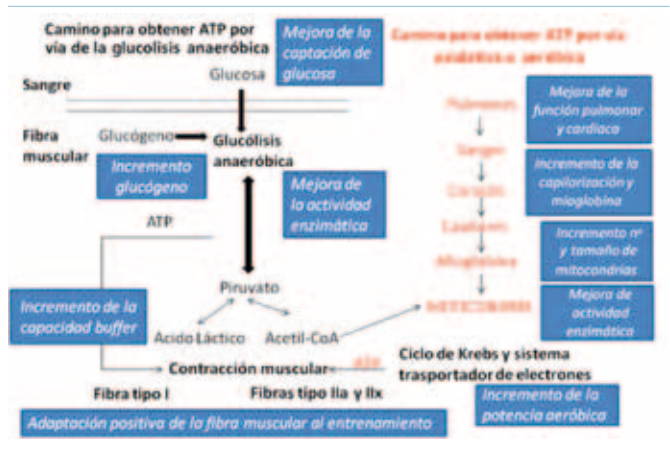
*Schneiderman-Walker et al.* (2000) analizan el efecto durante tres años de un programa de ejercicio cardiovascular llevado a cabo en casa, tres veces a la semana con una duración de 20 minutos cada sesión. Encuentran que la función pulmonar (FVC y FEV<sub>1</sub>) disminuye más lentamente en el grupo que realiza ejercicio regular respecto al grupo control (54). *Selvadurai et al.* (2002) analizan el efecto de diferentes programas de entrenamiento (aeróbico y de fuerza) realizados con una frecuencia de cinco días a la semana durante la estancia hospitalaria por infección pulmonar. El programa de entrenamiento durante el ingreso originó ganancias en el VO<sub>2</sub> pico, en el peso y la fuerza muscular y en la función pulmonar así como mejoras en la calidad de vida (48). *Klijn et al.* (2004) analizan el efecto de un programa de entrenamiento anaeróbico y aeróbico de

**FIGURA 2** El modelo fisiológico de provisión de energía para realizar la actividad física y el impacto que supone padecer FQ



Modificado de Ref. 50.

**FIGURA 3** Beneficios del ejercicio en el aporte de energía a la contracción muscular en niños con FQ



Modificado de Ref. 50.

3 meses de duración en un grupo de 39 niños y adolescentes con FQ con FEV<sub>1</sub> superior a 30%. Determinan que la disminución del rendimiento anaeróbico en niños y adolescentes con FQ es predominantemente debida al pobre estado nutricional (55). *Hebestreit et al.* (2006) analizan el efecto del ejercicio realizado en casa durante 6 meses en pacientes de un rango amplio de edad entre 12 y 40 años, encontrando mejoras significativas en la potencia pico, el nivel de actividad física vigorosa, el FEV<sub>1</sub> y la percepción de salud postentrenamiento (56). *Orenstein et al.* (2004) comparan el efecto de un año de ejercicio aeróbico y de fuerza realizado en casa, semisupervisado, en pacientes de 8-18 años, encontrando un incremento significativo de la potencia pico y la fuerza muscular (57).

### VALORACIÓN FUNCIONAL PREVIA A LA REALIZACIÓN DE EJERCICIO

La valoración funcional, previa y a lo largo del programa de entrenamiento, resulta esencial. La ergometría con analizador de gases, además del electrocardiograma y medición de la saturación de oxígeno, es una herramienta indispensable para evaluar la respuesta al ejercicio en estos niños, así como las limitaciones sufridas por cada enfermo en cada momento del proceso, y poder así sentar las bases fisiológicas para la correcta dosis de ejercicio. La Tabla 3 nos resume la utilidad de este tipo de pruebas.

**Tabla 3** Utilidad de las pruebas de esfuerzo en pacientes con FQ

Papel diagnóstico en la causa que origina la limitación al ejercicio:

- Desacondicionamiento muscular
- Limitación respiratoria
- Compromiso cardíaco

Prescripción de ejercicio

- Dosis de ejercicio: intensidad a VT1 o por debajo de la intensidad en la que se produce desaturación en la prueba de esfuerzo

Evaluación de la capacidad funcional: VO<sub>2</sub> pico que ayuda a dar pronóstico de enfermedad

Diagnosticar algunas patologías cuyos síntomas se producen cuando existe una demanda energética por parte del sistema muscular

Evaluación del efecto conseguido con el ejercicio o el programa rehabilitador

Detectar arritmias, problemas con la saturación o alteraciones del patrón ventilatorio durante el esfuerzo

Análisis de variables ergoespirométricas que nos ayudan a establecer el momento del trasplante pulmonar

VT1=umbral ventilatorio 1; VO<sub>2</sub> pico=consumo de oxígeno en esfuerzo pico. Modificado de Ref. 58.

La valoración funcional nos determina la frecuencia cardíaca pico alcanzada en la prueba de esfuerzo y el umbral ventilatorio, con objeto de hacer una prescripción de ejercicio individualizada, obteniendo con dicha valoración la intensidad a la que los niños deben realizar ejercicio cardiovascular para conseguir mejoras en los diferentes sistemas orgánicos. La valoración funcional es una herramienta para definir el pronóstico de la enfermedad, así como para conocer la respuesta a un tratamiento determinado. Estas pruebas se llevan a cabo, de manera segura y eficaz, incluso en los pacientes más deteriorados (58).

El empleo sistemático de la valoración funcional periódica en los pacientes con FQ ha demostrado ser una herramienta de gran utilidad. *Pianossi et al.* (2005), sometiendo a un grupo de 28 pacientes con FQ a una ergometría anual durante 5 años, encontraron que VO<sub>2</sub> pico disminuía 2,1 mL·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup> anualmente y que las cifras del último año eran predictivas de la mortalidad en los 8 años posteriores. Los enfermos con cifras de VO<sub>2</sub> pico inferiores a 32 mL·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup> tenían un 60% de riesgo de mortalidad en los siguientes 8 años, mientras que ninguno de los que superaron los 45 mL·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup> fallecieron en el citado período. El ritmo de disminución de VO<sub>2</sub> pico y de FEV<sub>1</sub> a lo largo de los 5 años citados también se correlacionaba con la mortalidad (35).

Nuestro grupo tiene amplia experiencia en la valoración funcional de niños con patología crónica, y en los diferentes estudios publicados hemos conseguido muy buena información con las pruebas realizadas en tapiz, por la facilidad que tiene el niño de adaptarse a caminar. Utilizamos protocolos en rampa donde muy progresivamente incrementamos velocidad y pendiente para conseguir alcanzar el 90% de la FC máxima (59).



## CUANTIFICACIÓN DE LA ACTIVIDAD FÍSICA EN LA POBLACIÓN QUE PADECE FQ

A pesar de que el ejercicio es un pilar fundamental en el tratamiento de este grupo de pacientes y que sus médicos indican el ejercicio como parte de dicho tratamiento, muchos de estos niños no lo realizan a la intensidad adecuada. Los trabajos desarrollados por *Schneiderman-Walker J et al.* (2005) y *Wells G et al.* (2008) concluyen que en esta población es importante mantener altos niveles de actividad física, ya que así se enlentece la progresión de la enfermedad (47,60). Los trabajos de *Selvadurai et al.* (2004) examinan la actividad física (AF) espontánea de 148 niños en edad prepuberal y puberal que padecían FQ con un grupo control sano, no encontrando diferencias de nivel de AF entre niños y niñas prepuberales con igual grado de gravedad pulmonar. En la pubertad, el grupo de niñas tenían menor nivel de AF que el de niños con FQ e igual gravedad pulmonar. En general, el total de niños con FQ eran igual de activos que el grupo con el que se les comparó (61).

## DISEÑO DEL PROGRAMA: PRESCRIPCIÓN DE EJERCICIO

Los pacientes con FQ pueden beneficiarse de las adaptaciones fisiológicas del entrenamiento tanto más y con tanto menor riesgo en la medida en que la actividad física prescrita esté fundamentada en la valoración funcional del médico, y esta sea individualizada y su aplicación supervisada por profesionales adecuadamente formados. La individualización del ejercicio requiere atender, en la medida de lo posible, las preferencias de los enfermos. El ejercicio puede adaptarse a cualquier circunstancia por la que pase el paciente que padece FQ, haciendo que esta enfermedad deteriore los sistemas orgánicos de forma más lenta y manteniendo durante más tiempo una buena calidad de vida. Las Tablas 4 y 5 nos resumen las características de un buen diseño de ejercicio en sus dos modalidades, ejercicio aeróbico y ejercicio de fuerza, y la Tabla 6 describe las precauciones que debemos considerar en estos niños sometidos a un programa de ejercicio.

Es frecuente que los pacientes con enfermedades respiratorias crónicas tengan un desacondicionamiento de los músculos de las extremidades inferiores. Por consiguiente, el entrenamiento muscular es un pilar importante en el tratamiento de la enfermedad pulmonar. Para hacer un buen diseño del programa de entrenamiento debemos conseguir trabajar a la dosis correcta de ejercicio, y por tanto, un buen programa de ejercicio es aquel que tiene en cuenta: el tipo e intensidad del ejercicio, la frecuencia y duración de la sesión, y la duración total del programa.

Tabla 4 Prescripción de ejercicio aeróbico	
VARIABLES	DOSIS
Acción muscular	Dinámica y grandes masas musculares
Tipo de ejercicio	Carrera, juegos al aire libre, bicicleta, remo, natación
Intensidad	60% VO <sub>2</sub> pico equivale al umbral ventilatorio 1 o 75% FC <sub>máx</sub> teórica. Según escala de percepción de esfuerzo de Borg (valor 12)
Volumen	60 minutos a la intensidad efectiva continuados o intervalados depende de la condición física del niño y del grado de afectación pulmonar
Frecuencia	5 días a la semana

Modificado de ref 51.

Tabla 5 Prescripción de ejercicio de fuerza	
VARIABLES	DOSIS
Acción muscular	Excéntrica y concéntrica
Tipo de ejercicio	Circuitos de fuerza, máquinas pediátricas de pesas, balón medicinal, trabajo con peso corporal, pesos libres. Trabajo de grandes masas musculares y de todo el rango de movimiento
Intensidad	50%-80% 5RM. Evitar peso máximo hasta la maduración esquelética completa
Volumen	1-3 series x 10-15 repeticiones
Intervalo de descanso entre series	1-3 minutos
Velocidad de ejecución de las repeticiones	Moderada
Frecuencia	2-3 días en semana

5RM: 5 repeticiones máximas. Modificado de ref 52.

Tabla 6 Precauciones durante el programa de ejercicio y consideraciones específicas

Precauciones	Consideraciones
Desacondicionamiento físico	Incremento gradual del <i>fitness</i>
Frecuencia cardíaca máxima teórica superior a la frecuencia cardíaca pico obtenida en la prueba de esfuerzo	Adaptar la intensidad del programa de ejercicio a la frecuencia cardíaca pico alcanzada, considerando el 75% de la frecuencia cardíaca pico como dosis de ejercicio
Aparición de desaturación durante el esfuerzo de determinada intensidad	Adaptar la intensidad del programa de ejercicio y utilizar como intensidad de ejercicio 10 latidos menos de la frecuencia cardíaca a la que sufrió desaturación o disnea o anomalías electrocardiográficas durante la prueba de esfuerzo. Considerar caso a caso la necesidad de suplementación de oxígeno durante el programa de ejercicio
Deshidratación	Ingesta de líquidos cada 20 minutos con o sin sensación de sed
Tos	Los participantes deben tener la oportunidad de recuperar el aliento
Asociación de enfermedad cardiovascular	El programa de ejercicio debe ser reconsiderado en cuanto a la intensidad
Infección pulmonar aguda y fiebre	Retirada del programa hasta que ceda la fase aguda
Ejercicios de fuerza	Estricta supervisión de los ejercicios. Coordinar los ejercicios de fuerza con espiraciones suaves
El empleo de corticoides	El programa precisará un control adicional que exigirá valorar el efecto en la glucemia

Modificado de ref 42.

### Tipo

La estrategia de entrenamiento se divide clásicamente en actividades aeróbicas y actividades de fuerza, si bien cuando se trabaja con grandes grupos musculares se obtienen efectos tanto sobre la fuerza como sobre la resistencia aeróbica. Puesto que el objetivo de los programas de entrenamiento es mejorar la capacidad de llevar a cabo las tareas submáximas, la mayoría de los programas enfatizan en el entrenamiento aeróbico o de resistencia.

El entrenamiento aeróbico parece ser el más eficaz para mejorar la función respiratoria, aunque el entrenamiento de fuerza muscular y de flexibilidad son complementos necesarios para aumentar la masa muscular y facilitar las tareas de la vida diaria (62). Se han aplicado tipos diferentes de entrenamiento aeróbico con buenos resultados: natación, caminar, carrera, pedaleo (63). Consideramos que los resultados son muy dependientes de cada paciente, de su adherencia, y del tipo de supervisión del que se disponga.

En general, existen pocas excepciones a los tipos de ejercicio a practicar, aunque resulta sensato evitar actividades como el buceo con botellas o similares que podrían suponer riesgo de sufrir cambios bruscos de la presión intrapulmonar (45).

En otras patologías crónicas en las que ha trabajado el equipo del laboratorio de fisiología del ejercicio de la Universidad Europea de Madrid, hemos observado que es una buena estrategia combinar entrenamiento cardiorrespiratorio y de fuerza trabajada en forma de circuito, con 11 ejercicios de fuerza de grandes grupos musculares en los que se realizan 12-15 repeticiones de cada ejercicio y cuya resistencia comienza al 40% de 5 RM (5 repeticiones máximas), aumentando y progresando dicha resistencia de acuerdo a la mejora de la masa muscular conseguida. Se utilizan máquinas pediátricas para el trabajo de fuerza de músculos tríceps, bíceps, pectoral, cuádriceps a través de test específicos para cada músculo (59).

La NSCA (52) puntualiza los beneficios del ejercicio de fuerza en la población infantil con ganancias de fuerza originadas por mejora del mecanismo neural trabajando diversas modalidades de entrenamiento y utilizando máquinas de pesas adaptadas al tamaño de esta población, pesos libres, máquinas hidráulicas, balones medicinales, ejercicios con el propio peso corporal, uso de contracciones isométricas.

El entrenamiento interválico adquiere una especial importancia en pacientes deteriorados, entre los cuales debe ser este el modo preferente de ejercicio. Se recomienda el empleo de cicloergómetro con ejercicios de 2 minutos de duración, repetidos entre 6 y 8 veces por sesión, a una intensidad del 50% de la carga máxima, con fases de recuperación de 1 minuto a una carga equivalente al 25% de la carga máxima. Si bien existe amplia experiencia

en el diseño de ejercicios sencillos para realizar en casa (54, 64, 65), con resultados muy esperanzadores, resulta demasiado frecuente que los pacientes abandonen el programa con rapidez. Nuestra experiencia nos muestra que la adherencia al programa de ejercicio depende del diseño de este y de la tutela y seguimiento por parte de personal formado en el área de la actividad física para la salud, que saben cómo influir en los pacientes para convertir el ejercicio en ocio atractivo.

### Duración y frecuencia

Aunque el ejercicio debe formar parte de los hábitos de vida dentro de esta población afectada con FQ, para encontrar efectos positivos de los programas de ejercicio aeróbico en la función pulmonar y en las variables FEV<sub>1</sub> y FVC se precisan intervenciones de ejercicio de 12 meses de duración del programa. Las mejoras conseguidas en fuerza precisan menos tiempo de programa, encontrando mejoras en 8 semanas.

La frecuencia de las sesiones cardiovasculares debe ser de 3-5 veces en semana, considerando que menos de tres sesiones no tiene efectos sobre la condición física; la duración de cada sesión debe ser de 60 minutos efectivos, teniendo en cuenta que debe comenzar y terminar de forma progresiva (42). La frecuencia de las sesiones de fuerza debe ser de 2 días a la semana, en días no consecutivos. Para mantener las mejoras conseguidas durante el entrenamiento es suficiente trabajar la fuerza una vez a la semana, evitando el trabajo de fuerza todos los días, ya que la sobrecarga articular podría originar mayor posibilidad de lesiones traumatológicas (52).

### Intensidad

Se ha comprobado que no es necesario el ejercicio de alta intensidad, recomendándose que esta se sitúe en torno al 75 % de la FC máxima teórica, lo que se considera ejercicio de intensidad moderada (48, 54). En la mayor parte de los casos se emplea el control de la frecuencia cardíaca con pulsómetro como herramienta habitual de medida de la intensidad, pidiéndoles a los pacientes que se mantengan entre el 50 y el 80% de la FC máxima teórica o entre el 45 y 75% de la FC reserva o VO<sub>2</sub> pico, o bien, en fracciones de la carga máxima alcanzada durante la valoración funcional. No obstante, lo correcto sería determinar la frecuencia cardíaca pico alcanzada en la valoración funcional y marcar la intensidad entre el 50 y 80% de la frecuencia cardíaca pico, intensidad que dependerá de la condición física del enfermo. La prescripción ha de revisarse tras las primeras sesiones, adaptándolas a los requerimientos de cada uno. No obstante, los pacientes con FQ deberían someterse a una determinación directa de la FC máxima alcanzada, ya que es frecuente que tengan limitaciones ventilatorias que les impiden alcanzar la frecuencia cardíaca máxima teórica; cuando esto sucede se utiliza la FC pico obtenida en el esfuerzo pico como valor de referencia para hacer una correcta prescripción de ejercicio. Si durante la realización de la prueba de esfuerzo acontece una disminución de la saturación arterial de oxígeno por debajo del 90%, entonces la FC a la que sucede este evento se considera como valor de referencia para buscar la intensidad individual y adecuada para conseguir las mejoras que el ejercicio aporta a dicha patología. En los casos en los que aparezca casi al comenzar la sesión de entrenamiento, o a FC menores a 120 lpm, estaría indicado el empleo de oxígeno complementario para mantener la SaO<sub>2</sub> por encima del 90% y permitirle entrenar al menos a intensidades de entre 120 y 130 lpm.

Seguramente, la principal información que se puede obtener de la ergometría radique en la determinación del nivel de intensidad de ejercicio a partir del cual aparece la disminución de saturación de oxígeno arterial, lo que permite establecer límites en la prescripción de ejercicio para los enfermos (42,66). Los pacientes que presentan desaturación de oxígeno arterial o reducción de la ventilación alveolar deberían ser objeto de un especial control, y prescribirseles ejercicios de menor intensidad. La hipoxemia podría aumentar el riesgo de la aparición de un cuadro arrítmico (38), aunque no parece que haya pruebas concluyentes que indiquen que la desaturación momentánea durante un ejercicio de corta duración pueda dañar al niño con FQ. Los pacientes que sufren desaturación de oxígeno arterial como respuesta al ejercicio pueden beneficiarse de las adaptaciones producidas por el ejercicio mediante el empleo de oxigenoterapia durante el entrenamiento (67). Por otro lado, al sufrir estos enfermos (y en especial los más deteriorados), una limitación en la FC máxima teórica, y ser esta una herramienta ordinariamente

utilizada por los entrenadores para establecer porcentajes de la misma como medida de la intensidad de ejercicio durante el entrenamiento, es preciso determinarla de manera directa en el laboratorio para evitar prescribir ejercicio a un nivel relativo superior al que son capaces de asimilar. Del mismo modo, y por razones semejantes, durante la prueba de esfuerzo se debe determinar el umbral ventilatorio individual (68).

La intensidad pautada para el entrenamiento de fuerza muscular es semejante a la utilizada en sujetos sanos, 3 series de 10 a 15 repeticiones por grupo muscular al 50-80% de 5RM (52). Cada ejercicio debe coordinarse con la espiración suave, con objeto de minimizar el riesgo de aparición de neumotórax.

La utilización de la dosis correcta de ejercicio consigue máximos beneficios en todos los sistemas orgánicos del paciente con FQ, minimizando los posibles riesgos de dicha herramienta terapéutica.

## BIBLIOGRAFÍA

- Griese M, Busch P, Caroli D, Mertens B, Eismann C, Harari M, et al. Rehabilitation Programs for Cystic Fibrosis - View from a CF Center. *Open Respir Med J*. 2010;4:1-8.
- Moeller A, Stämpfli SF, Rueckert B, Rechsteiner T, Hamacher J, Wildhaber JH. Effects of a short-term rehabilitation program on airway inflammation in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2010;45(6):541-51.
- Kerem E, Conway S, Elborn S, Hejerman H. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros*. 2005;4(1):7-26.
- Lester MK, Flume PA. Airway-clearance therapy guidelines and implementation. *Respir Care*. 2009;54(6):733-50.
- Cobos N, Perez-Yarza EG, editores. *Tratado de Neumología Infantil*. 2ª edición. Madrid: Editorial Ergón; 2009.
- Tipping CJ, Scholes RL, Cox N. A qualitative study of physiotherapy education for parents of toddlers with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2010;9(3):205-11.
- Bucks RS, Hawkins, Skinner TC, Horn S, Seddon P, Horne R. Adherence to treatment in adolescents with cystic fibrosis: the role of illness perceptions and treatment beliefs. *J Pediatr Psychol* 2009;34(8):893-902.
- Button B, Astley-Bowden I, Bedford A, Bishop J, Bradshaw M, Busch J, et al. Physiotherapy for Cystic Fibrosis in Australia: A Consensus Statement. The Thoracic Society of Australia and New Zealand. 2008.
- Lee A, Holdsworth M, Holland A, Button B. The immediate effect of musculoskeletal physiotherapy techniques and massage on pain and ease of breathing in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2009;8(1):79-81.
- Bott J, Blumenthal S, Buxton M, Ellum S, Falconer C, Garrod R, et al. Guidelines for the physiotherapy management of the adult, medical, spontaneously breathing patient. British Thoracic Society Physiotherapy Guideline Development Group. *Thorax* 2009;64 Suppl 1:1-51.
- Gumery L, Dodd M, Parker A, Prasad A, Pryor J. Clinical guidelines for the physiotherapy management of cystic fibrosis. Association of Chartered Physiotherapist in Cystic Fibrosis (ACP-CF). Recommendations of a Working Group. Cystic Fibrosis Trust. 2002.
- Döring G, Hoiby N; Consensus Study Group. Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros*. 2004;3(2):67-91.
- Physiotherapy for people with Cystic Fibrosis: from infant to adult. The International Physiotherapy Group for Cystic Fibrosis. 4th edition 2009. [www.cfww.org/ipg-cf/](http://www.cfww.org/ipg-cf/)
- McIlwaine M, Wong LT, Chilvers M, Davidson GF. Long-term comparative trial of two different physiotherapy techniques; postural drainage with percussion and autogenic drainage, in the treatment of cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2010;45(11):1064-9.
- McCarren B, Alison JA. Physiological effects of vibration in subjects with cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2006;27(6):1204-9.
- Elkins MR, Jones K, Schans C. Positive expiratory pressure physiotherapy for airway clearance in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(2):CD003147.
- Morrison L, Agnew J. Oscillating devices for airway clearance in people with cystic fibrosis. Randomised controlled studies and controlled clinical studies of oscillating devices compared with any other form of physiotherapy in people with CF. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(1):CD006842.
- Sontag MK, Quittner AL, Modi AC, Koenig JM, Giles D, Oermann CM, et al. Lessons learned from a randomized trial of airway secretion clearance techniques in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2010;45(3):291-300.
- Dmello D, Nayak RP, Matuschak GM. High-frequency percussive ventilation for airway clearance in cystic fibrosis: a brief report. *Lung*. 2010;188(6):511-3.
- Marks JH, Hare KL, Saunders RA, Hornick DN. Pulmonary function and spu tum production in patients with cystic fibrosis: a pilot study comparing the PercussiveTech HF device and standard chest physiotherapy. *Chest*. 2004;125(4):1507-11.
- Varekojis SM, Douce FH, Flucke RL, Filbrun DA, Tice JS, McCoy KS, et al. A comparison of the therapeutic effectiveness of and preference for postural drainage and percussion, intrapulmonary percussive ventilation, and high-frequency chest wall compression in hospitalized cystic fibrosis patients. *Respir Care*. 2003;48(1):24-8.
- Robinson P. Cystic fibrosis. *Thorax*. 2001;56(3):237-41.
- Bott J, Blumenthal S, Buxton M, Ellum S, Falconer C, Garrod R, et al. Guidelines for the physiotherapy management of the adult, medical, spontaneously breathing patient on behalf of the British Thoracic Society Physiotherapy Guideline. *Thorax*. 2009;64 (Suppl 1):1-51.
- King M, Phillips DM, Gross D, Vartian V, Chang HK, Zidulka A. Enhanced tracheal mucus clearance with high frequency chest wall compression. *Am Rev Respir Dis*. 1983;128(3):511-5.
- West K, Wallen M, Follett J. Acapella vs. PEP mask therapy: a randomised trial in children with cystic fibrosis during respiratory exacerbation. *Physiother Theory Pract*. 2010;26(3):143-9.
- Koch AK, Brömme S, Wollschläger B, Horneff G, Keyszer G. Musculoskeletal manifestations and rheumatic symptoms in patients with cystic fibrosis (CF) no observations of CF-specific arthropathy. *J Rheumatol*. 2008;35(9):1882-91.
- Vella M, Cartwright R, Cardozo L, Parsons M, Madge S, Burns Y. Prevalence of incontinence and incontinence-specific quality of life impairment in women with cystic fibrosis. *NeuroUrol Urodyn*. 2009;28(8):986-9.
- Nankivell G, Caldwell P, Follett J. Urinary incontinence in adolescent females with cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*. 2010;11(2):95-9.
- Nankivell G, Caldwell P, Follett J. A comparison of the prevalence of urinary incontinence in girls with cystic fibrosis, asthma, and healthy controls. *Pediatr Pulmonol*. 2006;41(11):1065-8.
- Browne WJ, Wood CJ, Desai M, Weller PH. Urinary incontinence in 9-16 year olds with cystic fibrosis compared to other respiratory conditions and a normal group. *J Cyst Fibros*. 2009;8(1):50-7.
- McVean RJ, Orr A, Webb AK, Bradbury A, Kay L, Philips E, et al. Treatment of urinary incontinence in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2003;2(4):171-6. 2011.
- Ratjen F, Doring G. Cystic fibrosis. *Lancet* 2003;361(9358):681-89.

33. Werkman MS, Hulzebos HJ, Arets HGM, Van der Net J, Helders PJM, Takken T. Is Static Hyperinflation a limiting factor during exercise in adolescents with cystic fibrosis? *Pediatr Pulmonol.* 2011;46(2):119-24.
34. Nici L, Donner C, Wouters E, Zuwallack R, Ambrosino N, Bourbeau J, et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(12):1390-413.
35. Pianosi P, Leblanc J, Almudevar A. Peak oxygen uptake and mortality in children with cystic fibrosis. *Thorax.* 2005;60(1):50-4.
36. Chmiel JF, Davis PB. State of the art: why do the lungs of patients with cystic fibrosis become infected and why can't they clear the infection? *Respir Res.* 2003;4:8.
37. Petersen AM, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol.* 2005;98(4):1154-62.
38. Cropp GJ, Pullano TP, Cerny FJ, Nathanson IT. Exercise tolerance and cardiorespiratory adjustments at peak work capacity in cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis.* 1982;126(2):211-6.
39. Koelling TM, Dec GW, Ginns LC, Semigran MJ. Left ventricular diastolic function in patients with advanced cystic fibrosis. *Chest.* 2003;123(5):1488-94.
40. De Meer K, Jeneson JA, Gulmans VA, van der Laag J, Berger R. Efficiency of oxidative work performance of skeletal muscle in patients with cystic fibrosis. *Thorax* 1995;50(9):980-3.
41. Lamhonwah AM, Bear CE, Huan LJ, Kim Chiaw P, Ackerley CA, Tein I. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in human muscle: Dysfunction causes abnormal metabolic recovery in exercise. *Ann Neurol.* 2010;67(6):802-8.
42. Boas SR. Exercise recommendations for individuals with cystic fibrosis. *Sports Med* 1997;24(1):17-37.
43. Gruber W, Orenstein DM, Braumann KM, Huls G. Health-related fitness and trainability in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2008;43(10):953-64.
44. Smidt N, de Vet HC, Bouter LM, Dekker J, Arendzen JH, de Bie RA, et al. Effectiveness of exercise therapy: a best-evidence summary of systematic reviews. *Aust J Physiother.* 2005;51(2):71-85.
45. Orenstein DM, Higgins LW. Update on the role of exercise in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2005;11(6):519-23.
46. Turchetta A, Salerno T, Lucidi V, Libera F, Cutrera R, Bush A. Usefulness of a program of hospital-supervised physical training in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2004;38(2):115-8.
47. Schneiderman-Walker J, Wilkes DL, Strug L, Lands LC, Pollock SL, Selvadurai HC, et al. Sex differences in habitual physical activity and lung function decline in children with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2005;147(3):321-s26.
48. Selvadurai HC, Blimkie CJ, Meyers N, Mellis CM, Cooper PJ, Van Asperen PP. Randomized controlled study of in-hospital exercise training programs in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2002;33(3):194-200.
49. McIlwaine M. Chest physical therapy, breathing techniques and exercise in children with CF. *Paediatr Respir Rev.* 2007;8(1):8-16.
50. Wilkes DL, Schneiderman JE, Nguyen T, Heale L, Moola F, Ratjen F, et al. Exercise and physical activity in children with cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev.* 2009;10(3):105-9.
51. Cavill N, Biddle S, Sallis J. Health enhancing physical activity for young people: Statement of the United Kingdom Expert Consensus Conference. *Pediatric Exercise Science.* 2001;13(1):12-25.
52. Faigenbaum AD, Kraemer WJ, Blimkie CJ, Jeffreys I, Micheli LJ, Nitka M, et al. Youth resistance training: updated position statement paper from the national strength and conditioning association. *J Strength Cond Res.* 2009;23(5 Suppl):S60-79.
53. Rowland TW. Promoting physical activity for children's health: rationale and strategies. *Sports Med.* 2007;37(11):929-36.
54. Schneiderman-Walker J, Pollock SL, Corey M, Wilkes DD, Canny GJ, Pedder L, et al. A randomized controlled trial of a 3-year home exercise program in cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2000;136(3):304-10.
55. Klijn PH, Oudshoorn A, van der Ent CK, van der Net J, Kimpen JL, Helders PJ. Effects of anaerobic training in children with cystic fibrosis: a randomized controlled study. *Chest.* 2004;125(4):1299-305.
56. Hebestreit H, Kieser S, Rudiger S, Schenk T, Junge S, Hebestreit A, et al. Physical activity is independently related to aerobic capacity in cystic fibrosis. *Eur Respir J.* 2006;28(4):734-9.
57. Orenstein DM, Hovell MF, Mulvihill M, Keating KK, Hofstetter CR, Kelsey S, et al. Strength vs aerobic training in children with cystic fibrosis: a randomized controlled trial. *Chest.* 2004;126(4):1204-14.
58. Teoh OH, Trachsel D, Mei-Zahav M, Selvadurai H. Exercise testing in children with lung diseases. *Paediatr Respir Rev.* 2009;10(3):99-104.
59. San Juan AF, Chamorro-Vina C, Moral S, Fernandez del Valle M, Madero L, Ramirez M, et al. Benefits of intrahospital exercise training after pediatric bone marrow transplantation. *Int J Sports Med.* 2008;29(5):439-46.
60. Wells GD, Wilkes DL, Schneiderman-Walker J, Elmi M, Tullis E, Lands LC, et al. Reliability and validity of the habitual activity estimation scale (HAES) in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2008;43(4):345-53.
61. Selvadurai HC, Blimkie CJ, Cooper PJ, Mellis CM, Van Asperen PP. Gender differences in habitual activity in children with cystic fibrosis. *Arch Dis Child.* 2004;89(10):928-33.
62. van Doorn N. Exercise programs for children with cystic fibrosis: a systematic review of randomized controlled trials. *Disabil Rehabil.* 2010;32(1):41-9.
63. Heijerman HG, Bakker W, Sterk PJ, Dijkman JH. Long-term effects of exercise training and hyperalimentation in adult cystic fibrosis patients with severe pulmonary dysfunction. *Int J Rehabil Res.* 1992;15(3):252-7.
64. Gulmans VA, de Meer K, Brackel HJ, Faber JA, Berger R, Helders PJ. Outpatient exercise training in children with cystic fibrosis: physiological effects, perceived competence, and acceptability. *Pediatr Pulmonol.* 1999;28(1):39-46.
65. Bar-Or O. Home-based exercise programs in cystic fibrosis: are they worth it? *J Pediatr.* 2000;136(3):279-80.
66. Orenstein DM. Cystic fibrosis. *Curr Probl Pediatr.* 1993 Jan;23(1):4-15.
67. Marcus CL, Bader D, Stabile MW, Wang CI, Osher AB, Keens TG. Supplemental oxygen and exercise performance in patients with cystic fibrosis with severe pulmonary disease. *Chest.* 1992;101(1):52-7.
68. Nikolaizik WH, Knopfl B, Leister E, de Boer P, Sievers B, Schoni MH. The anaerobic threshold in cystic fibrosis: comparison of V-slope method, lactate turn points, and Conconi test. *Pediatr Pulmonol.* 1998;25(3):147-53.





## Capítulo 23

# TRASPLANTE PULMONAR

### Amparo Solé

Unidad de Trasplante Pulmonar y Fibrosis Quística  
Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

### Piedad Ussetti

Servicio de Neumología. Unidad de Trasplante Pulmonar  
Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda. Madrid

## INTRODUCCIÓN

El trasplante pulmonar (TXP) constituye una opción terapéutica consolidada en enfermos con Fibrosis Quística (FQ) que presentan una enfermedad pulmonar avanzada.

En las fases iniciales del TXP se consideraba que los enfermos con FQ eran candidatos subóptimos para el trasplante por la afectación extrapulmonar, y los problemas específicos derivados de la colonización crónica de la vía aérea, las infecciones de repetición y el posible estado séptico pretrasplante. Tras 30 años de experiencia y más de 32.000 procedimientos en todo el mundo, la FQ se ha consolidado como la indicación más frecuente para el trasplante bilateral. Los enfermos con FQ son los que presentan mayor ganancia en supervivencia y calidad de vida después de la intervención (1,2).

España se mantiene a la cabeza del trasplante a nivel mundial y registra máximos históricos en lo referente al TXP. Nuestro país es líder a nivel mundial en donación y trasplante. La tasa de donación en el último año fue de 32 pmp (por millón de población), lo que permitió realizar un total de 3.773 trasplantes de órgano sólido, de los cuales 243 fueron trasplantes pulmonares.

La FQ es la tercera indicación de TXP en nuestro medio (18% de los casos) y la segunda si consideramos exclusivamente el trasplante bilateral (19%), si bien estas cifras varían de un centro a otro.

## INDICACIÓN DE TXP

La decisión de cuándo indicar el TXP (ventana de trasplante) es complicada. Aunque existen estudios que analizan factores de riesgo de mortalidad sin trasplante, basados en hallazgos clínicos y funcionales, no todos los enfermos presentan la misma evolución. Por ello, es de vital importancia remitir el enfermo con FQ a la Unidad de TXP cuando cumple los criterios expuestos en la Tabla 1 (1-8). Además, la experiencia del especialista en FQ en detectar cuándo el enfermo presenta una evolución tórpida, ayuda a que la indicación encuentre al enfermo en mejores condiciones físicas. De hecho, la presencia de hipoxemia con hipercapnia, junto con el criterio del médico remitente, son factores básicos para la inclusión a tiempo.



Tabla 1 Criterios de TXP en la FQ

Remitir a la Unidad de Trasplante	FEV <sub>1</sub> ≤ 30% del teórico o caída rápida FEV <sub>1</sub> principalmente en mujeres jóvenes
	Exacerbación pulmonar que requiera ingreso en la UCI
	Aumento de la frecuencia y gravedad de las exacerbaciones
	Neumotórax refractario o recurrente
Indicación de Trasplante	Hemoptisis recurrente no controlada por embolización
	Insuficiencia respiratoria dependiente de O <sub>2</sub>
	Hipercapnia (PaCO <sub>2</sub> >50 mm Hg)
	Hipertensión pulmonar

FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo. Tomado de Ref. 1 y 2

Además de los criterios de gravedad, hay que tener en cuenta el tiempo en lista de espera del centro de trasplante receptor. Desde el año 2005, en algunos países con elevada mortalidad en lista de espera se viene empleando un sistema denominado *Lung Allocation Score*, que determina el lugar en la lista de espera que debe ocupar cada enfermo teniendo en cuenta la ganancia en supervivencia estimada después de la intervención, en vez de la antigüedad en lista de espera. Esta estimación se realiza a partir de variables que predicen la supervivencia en lista de espera y variables que predicen la supervivencia postrasplante. En España, aunque no es el mismo sistema, también se aplican diferentes prioridades en función de la gravedad (código preferente, código 0) (9).

## VALORACIÓN PRETRASPLANTE. CONDICIONANTES ESPECIALES DE LA FQ

En todo candidato a TXP se realiza una valoración exhaustiva, orientada a determinar qué factores de gravedad están asociados a su patología de base, con el fin de indicar el trasplante en el momento óptimo (Tabla 2) (9).

Tabla 2 Valoración pretrasplante general

Pruebas básicas pretrasplante
Peso, talla, medidas torácicas
Estudio función pulmonar
Gasometría
Test de 6 minutos marcha
Rx de tórax, TC torácica, Rx de senos y dientes
Hemograma, bioquímica, grupo sanguíneo, coagulación
Función renal completa, proteínas en orina de 24 horas
Serología CMV, VEB, hepatitis (A, B y C), toxoplasma, herpes simplex y zóster, HIV
Tipaje HLA I, II y <i>crossmatch</i> virtual
Microbiología de orina y esputo
Descartar SAMR en piel
ECG, ecocardiograma, cateterismo cardíaco en algunos enfermos
Valoración psicológica, social, ósea, ORL y dental

CMV: citomegalovirus. VEB: virus de Epstein-Barr. HIV: virus de la inmunodeficiencia humana. SAMR: *Staphylococcus aureus* meticilin-resistente.

En la FQ existen aspectos que requieren especial interés, como son la colonización de la vía aérea por microorganismos multirresistentes u hongos, la afectación hepática y cierto daño renal pre trasplante secundario al empleo de fármacos nefrotóxicos o inclusive amiloidosis secundaria por la infección crónica (10-14).

De todos los microorganismos multirresistentes, la infección por *Burkholderia cepacia complex* es la que reviste más controversia (15,16), concretamente, las infecciones producidas por el genotipo tipo III o *cenocepacia*. Así, mientras en algunos centros se considera una contraindicación absoluta por la alta mortalidad durante el primer año postrasplante (17), en otros es solo una contraindicación relativa, aplicándose pautas de inmunosupresión y antibióticos especiales en estos casos (18).

Las micobacterias no tuberculosas como *Mycobacterium abscessus*, suponen un serio problema si la infección se activa postrasplante, dado su difícil control. Actualmente si bien no suponen una contraindicación formal, se debe tratar agresivamente y disminuir la carga bacteriana pre trasplante. De hecho tanto las infecciones diseminadas como la mortalidad, se asocian a un mayor número de colonias pre trasplante (19,20).

La colonización por hongos principalmente por *Aspergillus spp*, es otro factor de riesgo de morbimortalidad postrasplante. Su presencia en la vía aérea postrasplante inmediato se asocia con problemas en la cicatrización de la sutura bronquial y posibilidad de afectación invasiva pulmonar entre un 6%-16%. Para ello se aplica profilaxis antifúngica agresiva principalmente en el postoperatorio inmediato y en algunos programas también se trata pre trasplante (21-23).

Respecto a la aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA), la aspergilosis pulmonar invasiva y las infecciones por *Mycobacterium tuberculosis* en fase activa deben ser tratadas pre trasplante y, una vez en remisión, poner en lista de trasplante al enfermo.

Otro tema importante es analizar el calendario de vacunas que ha seguido el enfermo. En ocasiones es incompleto debido a la evolución tórpida de su enfermedad. La vacunación con virus vivos está contraindicada postrasplante; así, es importante que los enfermos hayan sido vacunados frente a *papillomavirus*, y virus de la varicela y sarampión.

Un porcentaje superior al 15% de los enfermos con FQ presentan afectación hepática. Si esta es grave, contraindica el trasplante, debiendo realizarse un trasplante combinado de pulmones y de hígado. Si existe colelitiasis se debe intervenir pre trasplante, aunque sea asintomática, para evitar complicaciones ulteriores (24).

La insuficiencia pancreática exocrina debe estar corregida y vigilada postrasplante, dado que los inmunosupresores principales empleados habitualmente son de composición lipídica, y en ocasiones hay problemas con su absorción. En un porcentaje importante existe diabetes por insuficiencia pancreática endocrina pre trasplante (25,26). La estimación real de la función renal (mediante determinación de proteinuria en orina de 24 horas y filtrado glomerular) es básica, dado que puede haber una infraestimación de esta función y abocar a insuficiencia renal precoz postrasplante. Es importante detectar cualquier disfunción previa, para adecuar el manejo de los fármacos postrasplante y vigilar estrechamente la función renal en el post operatorio inmediato.

En muchas ocasiones existe hipertensión arterial pulmonar con disfunción ventricular derecha, pero si el ventrículo derecho no está dilatado y mantiene buena fracción de eyección no se considera trasplantar el corazón simultáneamente.

## CONTRAINDICACIONES AL TXP

Además de las contraindicaciones generales para cualquier enfermo candidato a un TXP (Tabla 3), existen algunas específicas del enfermo con FQ con diferente aplicación en los distintos programas de trasplante. Entre estas contraindicaciones relativas específicas de la FQ se encuentran la colonización por *Burkholderia cenocepacia*, *Mycobacterium abscessus* y la ventilación mecánica invasiva en los niños, por su efecto negativo sobre la supervivencia postrasplante. Se consideran contraindicaciones relativas porque en algunos centros con experiencia, los trasplantes realizados en dichos enfermos obtienen resultados aceptables.

La mayor parte de los enfermos con FQ están colonizados por *Pseudomonas aeruginosa* resistentes en el momento del trasplante y es frecuente que sigamos aislándolas en el postrasplante inmediato. Sin embargo, estudios recientes demuestran que el impacto del patrón de resistencias de este microorganismo sobre la supervivencia postrasplante es mínimo (27), por lo que no contraindica el trasplante.

La infección por *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans* y *Staphylococcus aureus* meticilin resistente no ha demostrado que modifique la supervivencia después del trasplante, por lo que no lo contraindica (28,29).

Tabla 3		Contraindicaciones absolutas y relativas del TXP
Contraindicaciones	Descripción	
Absolutas	Hepatitis B o C (asociadas a enfermedad hepática)	
	Neoplasia activa	
	TBC activa o infección fúngica invasiva	
	Sepsis	
	Enfermedad psiquiátrica	
	Deformidad torácica importante	
Relativas	<i>Burkholderia cenocepacia</i> (Genomovar III)	
	Infección por bacterias panresistentes	
	Infección por micobacterias no TBC	
	Fallo de otro órgano	
	Infección HIV	
	No adherencia al tratamiento	
	Ventilación invasiva	
	Tratamiento prolongado con corticoides/dosis altas	
	Problemas nutricionales graves (IMC >25 o <18)	
	Osteoporosis grave	

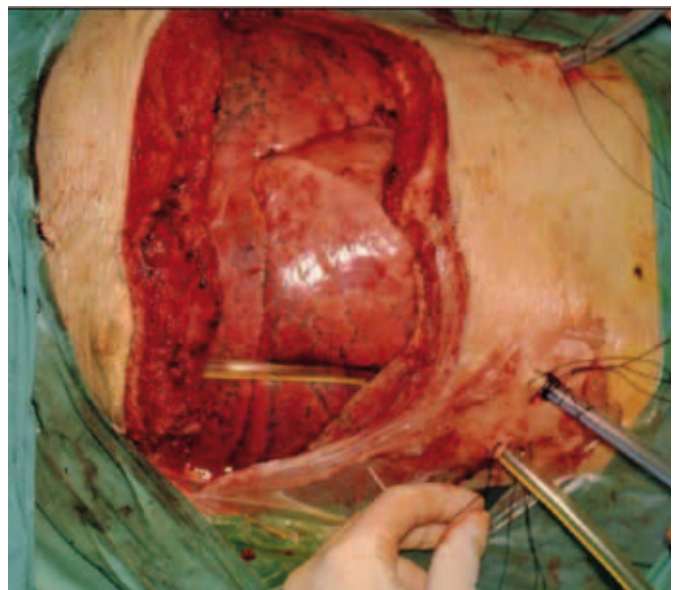
IMC = índice de masa corporal.

La osteoporosis grave sintomática no se considera una contraindicación absoluta en la mayoría de los centros. Sin embargo, es importante recordar que su incidencia aumenta con la edad y que afecta hasta al 14% de los enfermos con FQ mayores de 18 años, por lo que se debe detectar y tratar precozmente (30).

## PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO

En la FQ se realiza un trasplante bilateral secuencial, ya que si se dejase uno de los pulmones, este actuaría como reservorio de patógenos que al aplicar la inmunosupresión produciría complicaciones sépticas de fatales consecuencias (Fig. 1). Dada la afectación sistémica de la FQ, no es raro que se indiquen trasplantes combinados, debido a la alteración terminal de otro órgano vital como el hígado, el corazón o el riñón. Así, si el enfermo candidato a TXP padece disfunción del ventrículo izquierdo con una fracción de eyección inferior al 40% medida por cateterismo, deberá ser evaluado para trasplante cardio-pulmonar. El trasplante combinado hepato-pulmonar se debe considerar en aquellos enfermos con enfermedad terminal pulmonar y cirrosis hepática asociada a su enfermedad. La mortalidad de este procedimiento combinado puede ser elevada, por lo que algunos autores recomiendan realizar los trasplantes en dos tiempos, indicando el trasplante hepático precoz y posteriormente el TXP.

FIGURA 1



**Trasplante bipulmonar.** Incisión de la pared torácica típica del trasplante antes del cierre final de la pared. Tubos endotorácicos.

Por último, no es infrecuente que enfermos trasplantados pulmonares de larga evolución, con insuficiencia renal crónica grave en diálisis como consecuencia del tratamiento inmunosupresor, sean valorados para la realización de un trasplante renal (31).

## PROFILAXIS. MANEJO DE LA INFECCIÓN

Dada la naturaleza séptica de la FQ, tras el TXP se aplica profilaxis antibacteriana que consiste en combinaciones de dos antibióticos i.v. activos frente al microorganismo aislado preoperatoriamente durante al menos 2 semanas. En general, los aminoglucósidos se suelen evitar por la potenciación de la nefrotoxicidad con los inmunosupresores. Además de la profilaxis sistémica, se aplica profilaxis nebulizada con colistina o tobramicina mediante máscara facial al menos durante los tres primeros meses postrasplante. Posteriormente, se recomienda una dosis diaria de por vida, dado que la vía aérea superior presenta la mutación *CFTR* que favorece las colonizaciones/infecciones. Es habitual la profilaxis frente a *Pneumocystis jirovecii* con cotrimoxazol oral o pentamidina nebulizada, al menos mientras las dosis de corticoides sean superiores a 10 mg/día. También se aplica profilaxis antifúngica con anfotericina B nebulizada, y profilaxis antivírica (herpes y citomegalovirus (CMV)) con ganciclovir/valganciclovir y aciclovir (13,32-35).

## INMUNOSUPRESIÓN. PROBLEMAS ESPECÍFICOS EN FQ

El tratamiento inmunosupresor en el enfermo trasplantado se basa en la combinación de fármacos que actúan sobre diferentes niveles de la respuesta inmune con el fin de evitar el rechazo pulmonar. En la Tabla 4 se muestran, de manera esquemática, los inmunosupresores empleados, el nivel de actuación y los efectos adversos.

En el caso de la FQ, la inmunosupresión no varía respecto a otros enfermos trasplantados por otra enfermedad de base. Sin embargo, es ya bien conocido que la absorción de los inhibidores de calcineurina puede verse alterada en estos enfermos debido a la insuficiencia pancreática que padecen, lo que obliga a realizar un seguimiento estrecho de los niveles sanguíneos para evitar niveles infra o supraterapéuticos y sus consecuencias (36).

Actualmente disponemos de agentes inmunosupresores que bloquean diferentes etapas de la respuesta inmune normal (Tabla 4): (a) inhibidores de la síntesis de interleuquina 2 (IL-2), o inhibidores de calcineurina (ciclosporina, tacrolimus); (b) inhibidores de la unión de la IL-2 con su receptor (anticuerpos monoclonales anti-CD25 o basiliximab); (c) inhibidores de la señal de proliferación o inhibidores de mTOR (sirolimus, everolimus); (d) inhibidores de la síntesis de ácidos nucleicos o antimetabolitos (azatioprina, micofenolato mofetil, micofenolato sódico); (e) preparaciones antilinfocitarias, monoclonales o policlonales; y (f) glucocorticoides. Dado que los mecanismos de acción de los distintos fármacos inciden sobre diferentes fases de la respuesta inmune y con el objetivo de minimizar la toxicidad asociada a su uso, no se suele utilizar un solo fármaco, sino la asociación de varios de ellos, en distintas combinaciones, según las necesidades del enfermo, y la comorbilidad asociada.

Una de las funciones principales del seguimiento postrasplante es monitorizar esta medicación para que suprima la respuesta del enfermo evitando el rechazo sin favorecer el desarrollo de infecciones y otros efectos adversos secundarios a la misma. El esquema básico es la clásica triple inmunosupresión. Consiste en un inhibidor de la calcineurina (tacrolimus o ciclosporina), un antimetabolito (azatioprina o micofenolato mofetil o ácido micofenólico) y corticoides. Según datos del registro internacional, actualmente adelanta tacrolimus a ciclosporina como eje central del tratamiento, y alrededor de 50% de los centros usan anticuerpos monoclonales anti CD25 o basiliximab, en fase de inducción. Actualmente, los anticuerpos antilinfocitarios (antitimocito [ATG] y antilinfocito [ALG]) se emplean en el rechazo agudo recurrente o refractario y en el rechazo crónico. Los inhibidores de mTOR (i-mTOR), sirolimus o everolimus, introducidos en el mercado a finales de la década de los 90, no se utilizan en la inmunosupresión inicial, debido a problemas de dehiscencia en la cicatrización de la sutura bronquial. Existe aún poca

experiencia con ellos, quedando relegados a enfermos con determinados perfiles (insuficiencia renal, rechazo crónico, neoplasias,...). La potencia inmunosupresora (número de inmunosupresores y dosis) depende del riesgo de rechazo agudo y el tiempo transcurrido desde el trasplante. Durante los primeros seis meses del trasplante el riesgo de rechazo agudo es máximo, por lo que el tratamiento inmunosupresor es más intenso. Además, los niños precisan inmunosupresión más potente que los adultos.

Fármaco	Descripción	Mecanismo de acción	Efectos adversos
Ciclosporina	Polipéptido producido por el hongo <i>Tolypocladium inflatum</i>	Inhibe la síntesis y liberación de IL-2 en el interior de los linfocitos	Nefrotoxicidad Hipertensión arterial Hepatotoxicidad Neurotoxicidad Hirsutismo Hiperplasia gingival
Tacrolimus	Macrólido producido por el hongo <i>Streptomyces tsukubaensis</i>	Inhibe la síntesis y liberación de IL-2 en el interior de los linfocitos	Nefrotoxicidad Hipertensión arterial Hepatotoxicidad Hiperglucemia Neurotoxicidad
Azatioprina	Análogo de la 6-mercaptopurina	Inhibe la síntesis de DNA y RNA y la proliferación de linfocitos B y T	Pancitopenia Síntomas gastrointestinales Hepatotoxicidad Pancreatitis
Micofenolato mofetil	Profármaco de ácido micofenólico	Inhibe la síntesis de purinas y la proliferación de linfocitos B y T	Leucopenia Síntomas gastrointestinales
Corticoides	Glucocorticoides sintéticos	Inhiben la producción de IL-2 por los linfocitos T activados	Hiperglucemia Hipertensión arterial Osteoporosis Catarata
Everolimus	Macólido producido por el hongo <i>Streptomyces hygroscopicus</i>	Altera la activación de los linfocitos T	Neumonitis Hipertensión arterial Diarrea Trombopenia
ATG o ALG	Suero antilinfocitario	Destruye las linfocitos circulantes y en órganos linfoides	Leucopenia Trombopenia Distermia Anafilaxia
OKT3	Anticuerpo monoclonal contra los linfocitos CD3+	Bloquea el complejo CD3 de los linfocitos T	Síndrome de liberación de citoquinas

ATG: globulina antitímocítica; ALG: globulina antilinfocítica; OKT3: anticuerpo monoclonal anti CD3.

El tratamiento inmunosupresor debe ser controlado por el equipo de trasplante y requiere monitorización de los niveles sanguíneos de los inmunosupresores más habituales. Los inmunosupresores son fármacos que tienen un estrecho margen terapéutico y la dosificación correcta es crítica. Una pequeña diferencia en la dosis, o en su concentración, puede ocasionar fracaso terapéutico o reacciones adversas graves: su sobredosificación se asocia a efectos tóxicos secundarios y su infradosificación puede ser causa de rechazo. El nivel objetivo en sangre, o en plasma, de los inhibidores de la calcineurina varía según el tiempo postrasplante, y se resume en la Tabla 5.

Período postrasplante	CsA (ng/mL)	Tac (ng/mL)
0-2 semanas	300-350	10-15
3-8 semanas	250-300	10-15
2-3 meses	200-250	10-15
3-6 meses	180-250	10-15
6-12 meses	150-180	5-15
> 1 año	100-150	5-10

(CsA=ciclosporina; Tac=tacrolimus).

La mayor parte de los inmunosupresores utilizados tienen muchas interacciones farmacológicas con fármacos de uso común, por lo que es necesario ajustar el tratamiento ante el uso concomitante con alguno de ellos (Tabla 6). Estas interacciones pueden hacer que el inmunosupresor pierda eficacia al disminuir los niveles debido a un aumento de su metabolismo o a una disminución de su absorción intestinal, o aumente su toxicidad al elevar los niveles debido a un enlentecimiento de su metabolismo. Como norma general, debe evitarse utilizar un fármaco si se desconoce si tiene interacciones con los inmunosupresores. Por último, hay que advertir que el tratamiento inmunosupresor se debe mantener de forma indefinida.

Tabla 6

### Principales interacciones de relevancia clínica de los fármacos inmunosupresores más usados en trasplante

	Aumento niveles	Disminución niveles	Mayor nefrotoxicidad
Ciclosporina	Macrólidos	Warfarina	Aminoglucósidos
Tacrolimus	Antifúngicos azoles	Carbamacepina	AINEs
Sirolimus	Caspofungina	Fenitoína	Trimetoprim-sulfametoxazol
Everolimus	Zumo de pomelo	Fenobarbital	
	Diltiazem, verapamilo, nicardipino	Orlistat	
	Metoclopramida	Rifampicina, Rifabutina	
	Ranitidina		
	Inhibidores de la proteasa (tratamiento VIH o VHB)		
Azatioprina	Alopurinol		

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana. VHB: virus de la hepatitis B. AINEs: antiinflamatorios no esteroideos.

## COMPLICACIONES

En todo TXP se producen complicaciones que son comunes a todos los receptores, como la disfunción primaria del injerto (DPI), el rechazo agudo/crónico y la comorbilidad secundaria a la inmunosupresión. Pero existen algunas con especial entidad en los enfermos con FQ, como determinadas infecciones, problemas intestinales, diabetes y el desarrollo de linfomas postrasplante.

### COMPLICACIONES PRECOCES POSTRASPLANTE

El diagnóstico de las complicaciones del injerto (DPI, rechazo y/o infección) se basa en una clínica compatible, resultado de la broncofibroscopia con biopsia transbronquial, y el análisis microbiológico de las muestras biológicas. La clínica de cualquier disfunción del injerto pulmonar es muy inespecífica. Se manifiesta por tos, opresión o leve dificultad respiratoria y febrícula, cuya intensidad va aumentando, lenta o rápidamente, hasta aparecer fiebre elevada, disnea intensa y leucocitosis. Igualmente, los cambios radiológicos tampoco son específicos, por ello es mandatorio realizar broncoscopia con biopsia transbronquial (BTB) ante cualquier síntoma o hallazgo de alerta, dado que la apariencia de un rechazo agudo, DPI e infección pulmonar son muy similares.

#### No infecciosas

**Disfunción primaria del injerto (DPI).** Es realmente un problema serio que influye tanto en la supervivencia

FIGURA 2



**Disfunción primaria del injerto grave.** Se observan en la radiografía de tórax infiltrados alveolares bilaterales.

como en el rechazo crónico, con una incidencia de alrededor del 20%. El término DPI define una forma de lesión pulmonar aguda que aparece en el postoperatorio inmediato (72 horas), de etiología confusa y multifactorial (edad del donante, tiempo de isquemia, preservación, circulación extracorpórea, manipulación del órgano,...). Se caracteriza por defectos de la oxigenación e infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax, que van desde hipoxemia leve hasta fallo total del órgano. En un intento de normalizar esta entidad, la Sociedad Internacional de Trasplante Pulmonar (ISHLT) elaboró en el año 2005 un consenso sobre su etiología, criterios diagnósticos y tratamiento. En general, aunque es un problema que se maneja en el hospital, es importante conocerlo porque se relaciona con los resultados del trasplante a medio y largo plazo (Fig. 2).

**Rechazo.** El rechazo es el proceso por el que el sistema inmune del receptor no reconoce como propio al injerto trasplantado y trata de destruirlo (37). Los antígenos responsables del rechazo son, fundamentalmente, los del sistema mayor de histocompatibilidad (HLA), aunque también participan otros antígenos no relacionados con el sistema HLA. En el rechazo del injerto participan la inmunidad celular, mediada por linfocitos T, y en menor proporción, la inmunidad humoral, mediada por anticuerpos. Según la velocidad de instauración, el rechazo se clasifica en agudo o crónico, y según el mecanismo patogénico, en humoral (linfocitos B) o celular (linfocitos T). El rechazo humoral es muy poco frecuente en trasplante de pulmón, y salvo en su forma hiperaguda, es difícil de diagnosticar. Cuando aparece durante las primeras horas o días postrasplante, significa que el receptor tenía antes del trasplante anticuerpos circulantes contra antígenos del donante. El tratamiento consiste en recambio plasmático, para eliminar los anticuerpos, asociado a inmunoglobulina humana por vía intravenosa, y ocasionalmente, también a anticuerpos monoclonales contra el receptor CD-20 de los linfocitos B (rituximab), para evitar la producción de nuevos aloanticuerpos.

El rechazo agudo (RA) celular es el tipo de rechazo más frecuente, y está mediado por los linfocitos T. La incidencia de RA celular es muy frecuente y varía según la pauta de inmunosupresión utilizada, pudiendo afectar hasta al 65% de los receptores. Aunque puede aparecer en cualquier momento del seguimiento, en general, el 50% de los episodios de (RA) celular tienen lugar durante el primer mes y la mayoría durante el primer trimestre postrasplante. La gravedad del RA, así como su recurrencia, son factores de riesgo para el desarrollo posterior de rechazo crónico. Además de los factores estrictamente inmunológicos, la continua exposición del pulmón a antígenos inhalados puede causar reacciones inflamatorias locales, que aumentan la expresión de aloantígenos del epitelio bronquial, y la consiguiente activación de la inmunidad celular. Así pues, entre los mecanismos patogénicos del RA pulmonar pueden encontrarse tanto factores inmunológicos como irritantes inespecíficos del epitelio bronquial.

La presentación clínica suele ser inespecífica, en ocasiones hasta asintomática. En fases iniciales es fácil confundir un RA con una disfunción primaria del injerto o una infección respiratoria. El enfermo puede presentar fiebre, leucocitosis, taquipnea, tos no productiva y/o deterioro de la función pulmonar (disminución de la saturación de oxígeno y/o empeoramiento de los parámetros de la espirometría superior al 10% con respecto a sus valores basales). En el 80% de los casos la radiografía es normal, aunque pueden aparecer infiltrados en la radiografía de tórax también inespecíficos.

El diagnóstico de confirmación requiere una BTB, con una alta rentabilidad si se obtienen más de 5 muestras pulmonares. Dado que existen episodios de RA asintomáticos durante los 100 primeros días, y solo pueden ser diagnosticados mediante la BTB, muchos centros realizan biopsias de protocolo durante este período inicial. Este hecho es importante, pues se ha demostrado que incluso rechazos leves pueden abocar en un rechazo crónico si no se ajusta la inmunosupresión de base.

El tratamiento depende de la gravedad del RA y de su recurrencia. En general, se trata agresivamente a partir del grado A2. Ante un grado A1, se ajustan al alza los niveles de inmunosupresión, y se biopsia de nuevo en menos de un mes, si el enfermo sigue asintomático, para descartar progresión/curación de este episodio de RA.

El tratamiento consiste en la administración de metilprednisolona a dosis de 0,5 a 1 gramos al día por vía intravenosa durante 3 días sucesivos. Posteriormente, los enfermos reciben esteroides orales (prednisona) en dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día para reducir su dosis basal, en un período de varias semanas (generalmente dosis <0,2 mg/kg/día). Se aconseja la realización de nueva biopsia, para valorar la respuesta al tratamiento a las 2-3 semanas.

El RA recurrente y el RA refractario son entidades clínicas bien diferenciadas, que presentan enfoques terapéuticos similares, con diferentes niveles de evidencia científica. Ante esta situación, son obligatorias las técnicas de imagen, análisis inmunológicos y biopsia pulmonar. Se recomienda siempre un tratamiento escalonado. Tras los bolos de corticoides y optimizar la inmunosupresión que lleva el enfermo, se aconseja: cambio en la triple inmunosupresión (conversión de ciclosporina a tacrolimus y/o cambiar el antimetabolito), sueros antilinfocíticos (3-14 días de duración) con anticuerpos monoclonales o policlonales (ATG, OKT3, basiliximab, alemtuzumab), añadir otro inmunosupresor (ciclosporina inhalada, everolimus, sirolimus), radiación total linfocitaria e incluso plasmaféresis. En general, las publicaciones que abordan este problema en TXP, aunque aportan información interesante, suelen ser estudios retrospectivos que presentan la experiencia de un centro y con escaso número de enfermos (37-41).

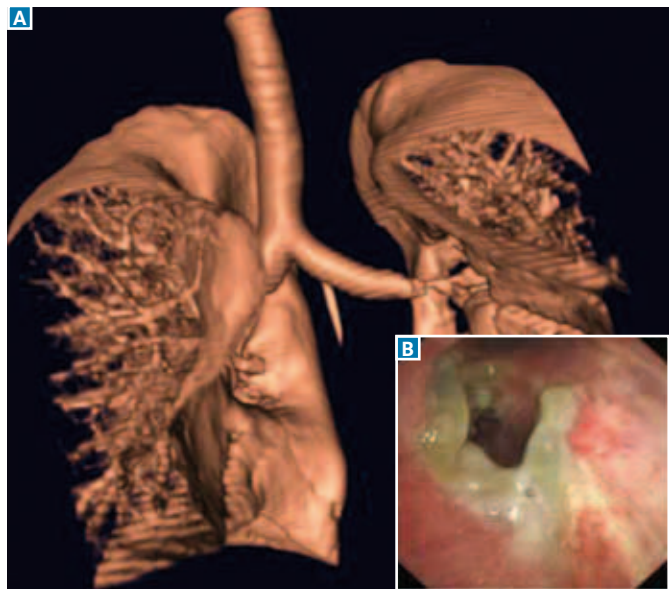
**Derrame pleural.** Las complicaciones pleurales son frecuentes en los tres primeros meses postrasplante, y son tanto de causa infecciosa como no infecciosa. Aproximadamente un 25% de los enfermos trasplantados presentan derrame pleural que requiere drenaje durante los 90 primeros días. Las causas implicadas incluyen aumento de la permeabilidad capilar, inflamación pleural, atelectasias y drenaje linfático alterado. Aproximadamente un 75% no son de origen infeccioso.

**Complicaciones de la anastomosis bronquial postrasplante.** La zona de la anastomosis bronquial entre el donante y el receptor es una zona mal vascularizada, de ahí que es fácil que existan problemas de cicatrización de diferente gravedad (desde simple estenosis hasta dehiscencia o malacia total de la zona). Su incidencia es de hasta el 18%, pero menos del 10% requerirán maniobras terapéuticas como dilataciones o colocación de prótesis endobronquial. Es muy frecuente encontrar infección local por *Aspergillus*, asociada a los problemas de estenosis y dehiscencias de la anastomosis. De hecho, hay que remitir siempre muestra a bacteriología para descartar infección activa por estos hongos y tratarla (20,23) (Fig. 3).

**Convulsiones.** Pueden ocurrir hasta en el 10% de los enfermos y generalmente son debidas a causas metabólicas como niveles altos de ciclosporina o tacrolimus, hiponatremia, hipokaliemia, hipermagnesemia o hipocalcemia. Puede requerirse una TC cerebral si no se encuentran causas metabólicas. En ocasiones se requiere realizar una punción lumbar para descartar infección (10).

**Patología digestiva.** Es frecuente en el enfermo trasplantado, debido a la manipulación del nervio vago durante la cirugía. No obstante, también puede estar en relación con un proceso intercurrente, efectos secundarios de la medicación inmunosupresora o complicaciones infecciosas. Ante la presencia de diarrea con fiebre se debe descartar precozmente infección por *Clostridium difficile*, CMV u otros microorganismos. Tanto la diarrea como los vómitos pueden estar en relación con el tratamiento inmunosupresor. La aparición de gastroparesia, de mecanismo no bien conocido, puede repercutir en la absorción de medicamentos y es fácil corregir con pro cinéticos tipo domperidona o metoclopramida.

FIGURA 3



A: reconstrucción de TC torácica que muestra estenosis bronquial izquierda. B: visión endoscópica de estenosis bronquial, a nivel de la sutura bronquial.



En los enfermos con FQ estos problemas son muy frecuentes, pero es de vital importancia el desarrollo de una oclusión intestinal (SOID). Para ello hay que prevenirlo desde el postoperatorio inmediato vigilando los ruidos intestinales, hidratación adecuada, y si fuera necesario medicación como acetilcisteína, lactulosa, enemas y gastrografin (10).

### Complicaciones infecciosas

Las infecciones, que incluyen las producidas por bacterias, virus, hongos y protozoos, desempeñan un papel destacado en la morbimortalidad del TXP, siendo responsables del 40% de las muertes en el primer año postrasplante y del 80% en el postrasplante precoz (11,20). Dada su importancia, se aplican diferentes estrategias de profilaxis, aunque no existen evidencias científicas suficientes que sostengan pautas concretas de profilaxis antiinfecciosa. En general, muchas de estas recomendaciones tienen un nivel de evidencia científica que no pasa de las recomendaciones de expertos, basadas en resultados en otros trasplantes y la experiencia del propio grupo. Respecto a la infección bacteriana, inicialmente se usa la profilaxis antimicrobiana empírica de amplio espectro, a la espera de los antibiogramas de las muestras extraídas.

La infección por CMV es de gran relevancia en el TXP. Ello es debido no solo a los efectos directos del virus, sino también a sus efectos indirectos inmunomoduladores, que favorecen otras infecciones y el rechazo crónico. Por este motivo se realiza un control estricto de su replicación y se aplican generalmente pautas de profilaxis universal férrea al menos durante los seis primeros meses. Esta consiste en ganciclovir i.v. desde el 7º día postrasplante hasta el día 21, seguido de valganciclovir oral hasta seis meses postrasplante. En general, las pautas de profilaxis prolongadas favorecen principalmente a los receptores seronegativos que reciben un órgano positivo.

Las infecciones fúngicas graves son relativamente frecuentes (5-16%), principalmente por especies de *Candida* y *Aspergillus*. Las levaduras del género *Candida* son los aislamientos de mayor frecuencia, pero son raras las complicaciones graves. Revisten especial importancia las infecciones por hongos como *Aspergillus*, dado que se asocian precozmente con problemas de cicatrización de la sutura bronquial. Estos van desde ligeras estenosis hasta necrosis con dehiscencia total de la anastomosis bronquial. Las formas invasivas pulmonares o diseminadas son menos frecuentes en este período. Dada la repercusión y su impacto en la morbimortalidad, se aplica profilaxis universal en postrasplante inmediato, variando el fármaco y duración según la experiencia de cada centro (anfotericina B lipídica nebulizada, itraconazol o voriconazol). La infección por *Pneumocystis jirovecii* actualmente es menos frecuente debido al uso de profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol, prácticamente de por vida o mientras la dosis de prednisona sea mayor de 0,1 mg/kg/día.

### COMPLICACIONES TARDÍAS. COMORBILIDAD ASOCIADA AL TRASPLANTE

En general, las complicaciones tardías (más de 6 meses post TXP), salvo el rechazo crónico, se relacionan con comorbilidad secundaria a la medicación inmunosupresora. Así, es fácil encontrar en su tratamiento, además de los inmunosupresores, fármacos antihipertensivos, antidiabéticos, hipolipemiantes, hipouricemiantes y para el tratamiento de la osteoporosis.

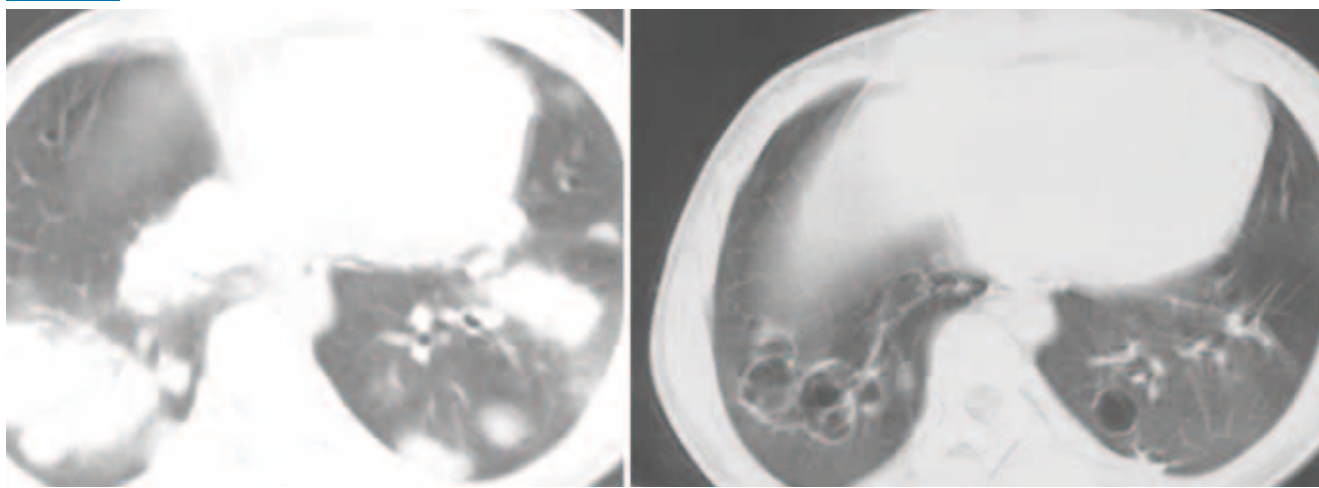
**Diabetes.** Las alteraciones del metabolismo de la glucosa son frecuentes, y alrededor del 20-30% de los enfermos trasplantados desarrollan diabetes postrasplante. Algunos enfermos ya son diabéticos antes del trasplante, pero otro porcentaje desarrolla diabetes *de novo* como consecuencia del tratamiento inmunosupresor (sobre todo los inhibidores de calcineurina, especialmente tacrolimus, y los esteroides). Es especialmente frecuente en enfermos con TXP por FQ.

**Hiperlipidemia.** Afecta a más del 50% de los enfermos trasplantados. Dado el elevado riesgo cardiovascular de estos enfermos, se recomienda el tratamiento con estatinas, preferentemente fluvastatina o pravastatina, a dosis plenas para controlar los niveles de colesterol y triglicéridos. El objetivo terapéutico es mantener el colesterol-LDL menor de 100 mg/dL. No se recomienda la combinación de estatinas con fibratos por el riesgo de rabdomiolisis.

**Nefrotoxicidad e Hipertensión arterial.** Con el tiempo aparece insuficiencia renal secundaria a los inmunosupresores, incluso algunos enfermos precisan diálisis y en ocasiones un trasplante renal. Hasta el 70 % de los enfermos trasplantados desarrollaran hipertensión arterial de novo. El objetivo terapéutico es mantener la tensión arterial en valores menores de 130/80 mm Hg, y para ello muchos enfermos necesitarán varios fármacos. Los más utilizados son los antagonistas de los canales de calcio y los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina/antagonistas del receptor de angiotensina II. Los primeros pueden atenuar la nefrotoxicidad inducida por los inhibidores de calcineurina, mientras que los segundos están especialmente indicados en los enfermos con proteinuria, una vez realizada la biopsia para filiar la causa de la misma. Si es necesario añadir un tercer fármaco es recomendable que sea un diurético. Clásicamente, se han evitado los beta-bloqueantes, aunque en los últimos años está creciendo su utilización de forma segura.

**Osteoporosis.** Los enfermos trasplantados tienen frecuentemente osteoporosis, de causa multifactorial por encamamiento, malnutrición, tratamiento esteroideo, etc. Además, entre el 32-54% de los enfermos en lista de espera para TXP tienen ya osteoporosis. La pérdida de masa ósea debe valorarse por medio de densitometría ósea.

**Linfomas asociados a trasplante.** De todos los trasplantes de órganos sólidos, el pulmonar tiene la mayor incidencia. Se ha descrito en algunas series hasta en un 20% de los receptores. La enfermedad linfoproliferativa postrasplante (ELPT) es el cáncer más frecuente después del de piel. Hoy se sabe que engloba a un grupo variado de lesiones que van desde la hiperplasia de plasmocitos a linfomas agresivos y fatales. El linfoma difuso de células B (linfoma monomorfo) es el más frecuente. Hay dos tipos de presentaciones, precoz o tardía, actualmente alrededor del 25% ocurre en el primer año postrasplante, y se relaciona con la infección por VEB. Entre los factores de riesgo precoz se encuentran órgano trasplantado (pulmón, intestino), ser receptor joven, e infección primaria por VEB (Fig. 4). Como factores tardíos se consideran receptor de edad avanzada y duración de la inmunosupresión.

**FIGURA 4**

**Imágenes nodulares en corte axial de TC torácica pretratamiento con rituximab.** A la derecha, remisión completa del linfoma torácico tras tratamiento; ya no se observan los nódulos pulmonares iniciales, tan solo cavidades residuales.

En general, tienen peor pronóstico los receptores con estatus VEB-negativo, peor estado general, debut tardío de la enfermedad, varias localizaciones, edad avanzada, cifras de LDH elevadas y la implicación del SNC. El tratamiento aconsejado incluye reducción de la inmunosupresión, tratamiento antivírico muy controvertido, anti CD20 (Rituximab®) y quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona) sola o con Rituximab® (42-44).

**El rechazo crónico o bronquiolitis obliterante (BO).** Es la principal causa de mortalidad del TXP después del primer año, y es responsable de alrededor del 30% de los fallecimientos anuales. Consiste en la obliteración fibrosa de la vía aérea cartilaginosa secundaria a estímulos inmunológicos y no inmunológicos. En la mayoría de ocasiones es impredecible y el resultado de su tratamiento desalentador. Su diagnóstico histológico mediante BTB es difícil con baja rentabilidad (15-35%), de ahí que se emplee el término síndrome de bronquiolitis obliterante (SBO) para definir el deterioro progresivo de la función pulmonar secundario a las lesiones fibróticas de la vía aérea, sin necesidad de diagnóstico histológico. Se establece el diagnóstico de SBO cuando las cifras de FEV<sub>1</sub> descienden >20% sobre los mejores valores post-trasplante, tras excluir otras causas (45).

Su frecuencia aumenta con el tiempo de supervivencia postrasplante, y afecta al 12% de los receptores al primer año y a más del 50% a los 5 años. En el mecanismo fisiopatológico del rechazo crónico han sido involucrados factores etiológicos de tipo inmunológico y factores no inmunológicos. Los factores de riesgo implicados con mayor frecuencia han sido los episodios repetidos de RA, las desigualdades entre el HLA del donante y del receptor, y la bronquiolitis linfocitaria, que algunos autores relacionan con una forma histológica precoz del SBO.

Las alternativas para reducir la elevada morbilidad y la mortalidad tardía del TXP se centran en la identificación precoz de los enfermos "con riesgo" de rechazo crónico, y en el desarrollo y aplicación de fármacos más eficaces y menos tóxicos, como la azitromicina en los enfermos con deterioro de la función pulmonar por bronquiolitis neutrofílica.

## SEGUIMIENTO COMPARTIDO ENTRE AMBAS UNIDADES, FQ Y TRASPLANTE

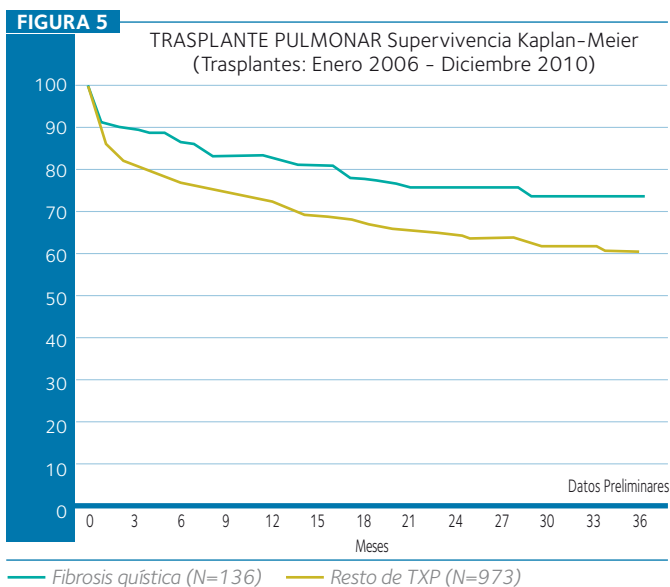
La colaboración e implicación del equipo FQ con el de trasplante es muy importante por varias razones; la principal es que el médico de la unidad de FQ hace de puente entre el enfermo y el médico trasplantador.

El médico FQ es el primero en pensar que su enfermo está próximo al TXP, y es el primero en informar al enfermo y a la familia sobre el procedimiento de trasplante, sin crear falsas expectativas. Es importante que optimice el tratamiento en referencia a vacunas, manejo del metabolismo óseo y reducción de corticoides, que detecte los microorganismos multirresistentes, y que sirva de receptor de los problemas sociales o de adherencia al tratamiento. Es muy significativa la evaluación que el equipo de FQ transmite al grupo de trasplante, así como la adecuada notificación de los problemas que puedan alertar de posibles riesgos peritrasplante.

Posteriormente, tras los seis primeros meses, es interesante que la Unidad FQ esté familiarizada con la medicación que lleva al enfermo y colabore en el seguimiento. Es de vital importancia la comunicación directa y fluida entre ambos equipos para resolver cualquier complicación o duda que surja durante el seguimiento.

## SUPERVIVENCIA (ONT, ISHLT)

Según el último Registro Internacional, la supervivencia media global para el TXP en 2009 fue de 5,7 años. Se observa, además, un aumento de la supervivencia tanto a corto como a largo plazo en la última década (1,2).



**Curva de supervivencia de Kaplan Meier del trasplante pulmonar en España.** Se observa la mejor supervivencia por la indicación debida a FQ que en el resto de trasplantes pulmonares por otras causas. Datos del registro nacional de trasplante pulmonar de la ONT (Organización Nacional de Trasplante) 2011.

En el caso de los enfermos con FQ, la supervivencia es más elevada a corto y largo plazo, en comparación con otras enfermedades de base. Así, a los 3 meses del trasplante es del 90%, en comparación con el 76% para la hipertensión pulmonar, el 85% para la fibrosis pulmonar idiopática y el 81% para la EPOC. Esto se debe a que son más jóvenes y no suelen presentar más comorbilidad asociada relevante (1,2,45-47). Los preliminares del Registro Español de Trasplante, actualmente en desarrollo, indican que en nuestro medio los enfermos con FQ presentan una supervivencia superior a la presentada por otros receptores, y cifras de supervivencia superponibles a las del Registro Internacional (Fig. 5).

## CONCLUSIÓN

El TXP debe ser considerado en los enfermos con FQ y enfermedad pulmonar avanzada. En espera de otras alternativas de tratamiento, el trasplante es la única medida actual capaz de mejorar la calidad de vida y la supervivencia de estos enfermos.

Si elegimos a los enfermos adecuados y los manejamos de forma óptima antes y después de la intervención, los resultados del trasplante serán los esperados.

## BIBLIOGRAFÍA

- Román A, Ussetti P, Solé A, Zurbano F, Borro JM, Vaquero JM, et al. Guidelines for the Selection of Lung Transplantation Candidates. *Arch Bronconeumol*. 2011;47(6):303-309.
- Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Aurora P, Dobbels F, Kirk R, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult lung and heart-lung transplant report--2010. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29(10):1104-18.
- Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ, et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update--a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25(7):745-55.
- Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1992;326(18):1187-91.
- Mayer-Hamblett N, Rosenfeld M, Emerson J, Goss CH, Aitken ML. Developing cystic fibrosis lung transplant referral criteria using predictors of 2-year mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(12 Pt 1):1550-5.
- Rosenbluth DB, Wilson K, Ferkol T, Schuster DP. Lung function decline in cystic fibrosis patients and timing for lung transplantation referral. *Chest*. 2004;126(2):412-9.
- Braun AT, Merlo CA. Cystic fibrosis lung transplantation. *Curr Opin Pulm Med*. 2011;17(6):467-72.
- Belkin RA, Henig NR, Singer LG, Chaparro C, Rubenstein RC, Xie SX, et al. Risk factors for death of patients with cystic fibrosis awaiting lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(6):659-66.
- Egan TM, Murray S, Bustami RT, Shearon TH, McCullough KP, Edwards LB, et al. Development of the new lung allocation system in the United States. *Am J Transplant*. 2006;6(5 Pt 2):1212-27.
- Hadjililadis D. Special considerations for patients with cystic fibrosis undergoing lung transplantation. *Chest*. 2007;131(4):1224-31.
- Lease ED, Zaas DW. Complex bacterial infections pre and posttransplant. *Semin Respir Crit Care Med*. 2010;31(2):234-42.
- Saiman L, Siegel J; Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference on Infection Control Participants. Infection control recommendations for patients with cystic fibrosis: Microbiology, important pathogens, and infection control practices to prevent patient-to-patient transmission. *Am J Infect Control*. 2003;31(3 Suppl):S1-62.
- Hafkin J, Emily Blumberg E. Infections in lung transplantation: new insights. *Curr Opin Organ Transplant*. 2009;14(5):483-7.
- Remund K, Best M, Egan J. Infections relevant to lung transplantation. *Proc Am Thorac Soc*. 2009;6(1):94-100.
- Meachery G, De Soya A, Nicholson A, Parry G, Hasan A, Tocewicz K, et al. Outcomes of lung transplantation for cystic fibrosis in a large UK cohort. *Thorax*. 2008;63(8):725-31.
- Boussaud V, Guillemain R, Grenet D, Coley N, Souilamas R, Bonnet P, et al. Clinical outcome following lung transplantation in cystic fibrosis colonized with *Burkholderia cepacia* complex: results from two french centers. *Thorax*. 2008;63(8):668-70.
- De Soya A, Meachery G, Hester KL, Nicholson A, Parry G, Tocewicz K, et al. Lung transplantation for patients with cystic fibrosis and *Burkholderia cepacia* complex infection: a single-center experience. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29(12):1395-404.
- Nash EF, Coonar A, Kremer R, Tullis E, Hutcheon M, Singer LG, et al. Survival of *Burkholderia cepacia* sepsis following lung transplantation in recipients with cystic fibrosis. *Transpl Infect Dis*. 2010;12(6):551-4.
- Gilljam M, Scherstén H, Silverborn M, Jönsson B, Ericsson Hollsing A. Lung transplantation in patients with cystic fibrosis and *Mycobacterium abscessus* infection. *J Cyst Fibros*. 2010;9(4):272-6.
- Solé A, Vicente R, Morant P, Salavert M, Pastor A, Morales P. Lung transplantation in cystic fibrosis. Infectious events. *Med Clin (Barc)*. 2006;126(7):255-8.
- Helmi M, Love RB, Welter D, Cornwell RD, Meyer KC. *Aspergillus* infection in lung transplant recipients with cystic fibrosis: risk factors and outcomes comparison to other types of transplant recipients. *Chest*. 2003;123(3):800-8.
- Arthurs SK, Eid AJ, Deziel PJ, Marshall WF, Cassivi SD, Walker RC, Razonable RR. The impact of invasive fungal diseases on survival after lung transplantation. *Clin Transplant*. 2010;24(3):341-8.
- Solé A, Salavert M. Fungal infections after lung transplantation. *Curr Opin Pulm Med*. 2009;15(3):243-53.
- Nash EF, Volling C, Gutiérrez CA, Tullis E, Coonar A, McRae K, et al. Outcomes of patients with cystic fibrosis undergoing lung transplantation with and without cystic fibrosis-associated liver cirrhosis. *Clin Transplant*. 2011 Jan 28. doi: 10.1111/j.1399-0012.2010.01395.x.
- Brennan AL, Geddes DM, Gyi KM, Baker EH. Clinical importance of cystic fibrosis-related diabetes. *J Cyst Fibros*. 2004;3(4):209-22.

26. Bradbury RA, Shirkhedkar D, Glanville AR, Campbell LV. Prior diabetes mellitus is associated with increased morbidity in cystic fibrosis patients undergoing bilateral lung transplantation: an orphan area? A retrospective case-control study. *Intern Med J*. 2009;39(6):384-8.
27. Vos R, Vanaudenaerde BM, Geudens N, Dupont LJ, Van Raemdonck DE, Verleden GM. Pseudomonas airway colonisation: risk factor for bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation? *Eur Respir J*. 2008;31(5):1037-45.
28. Dobbin C, Maley M, Harkness J, Benn R, Malouf M, Glanville A, et al. The impact of pan-resistant bacterial pathogens on survival after lung transplantation in cystic fibrosis: results from a single large referral centre. *J Hosp Infect*. 2004;56(4):277-82.
29. Gupta MR, Valentine VG, Walker Jr JE, Lombard GA, LaPlace SG, Seoane L, et al. Clinical spectrum of gram-positive infections in lung transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2009;11(5):424-31.
30. Paccou J, Zeboulon N, Combes C, Gossec L, Cortet B. The prevalence of osteoporosis, osteopenia, and fractures among adults with cystic fibrosis: a systematic literature review with meta-analysis. *Calcif Tissue Int*. 2010;86(1):1-7.
31. Barshes NR, DiBardino DJ, McKenzie ED, Lee TC, Stayer SA, Mallory GB, et al. Combined lung and liver transplantation: the United States experience. *Transplantation*. 2005;80(9):1161-7.
32. Arcasoy SM. Editorial introduction: current state of lung transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2009;14(5):463-5.
33. Monforte V, Lopez C, Santos F, Zurbano F, de la Torre M, Sole A, et al. A multicenter study of valganciclovir prophylaxis up to day 120 in CMV-seropositive lung transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009;9(5):1134-41.
34. Olland A, Falcoz PE, Kessler R, Massard G. Should cystic fibrosis patients infected with *Burkholderia cepacia* complex be listed for lung transplantation? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2011;13(6):631-4.
35. Hodson EM, Craig JC, Strippoli GF, Webster AC. Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(2):CD003774.
36. Bhorade SM, Stern E. Immunosuppression for lung transplantation. *Proc Am Thorac Soc*. 2009;6(1): 47-53.
37. Hachem RR. Lung allograft rejection: diagnosis and management. *Curr Opin Organ Transplant*. 2009;14(5):477-82.
38. Reichenspurner H, Kur F, Treede H, Meiser BM, Deutsch O, Welz A, et al. Optimization of the immunosuppressive protocol after lung transplantation. *Transplantation*. 1999;68(1):67-71.
39. Gullestad L, Mortensen SA, Eiskjær H, Riise GC, Mared L, Bjørtuft O, et al. Two-year outcomes in thoracic transplant recipients after conversion to everolimus with reduced calcineurin inhibitor within a multicenter, open-label, randomized trial. *Transplantation*. 2010;90(12):1581-9.
40. Knoop C, Thiry P, Saint-Marcoux F, Rousseau A, Marquet P, Estenne M. Tacrolimus pharmacokinetics and dose monitoring after lung transplantation for cystic fibrosis and other conditions. *Am J Transplant*. 2005;5(6):1477-82.
41. Mangi AA, Mason DP, Nowicki ER, Batizy LH, Murthy SC, Pidwell DJ, et al. Predictors of acute rejection after lung transplantation. *Ann Thorac Surg*. 2011;91(6):1754-62.
42. Zaas DW. Update on medical complications involving the lungs. *Curr Opin Organ Transplant*. 2009;14(5):488-93.
43. Wudhikarn K, Holman CJ, Linan M, Blaes AH, Dunitz JM, Hertz ME, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorders in lung transplant recipients: 20-yr experience at the University of Minnesota. *Clin Transplant*. 2010. doi: 10.1111/j.1399-0012.2010.01332.x.
44. Wheless SA, Gullett ML, Raab-Traub N, McNeill P, Neuringer IP, Ford HJ, et al. Post-transplantation lymphoproliferative disease: Epstein-Barr virus DNA levels, HLA-A3, and survival. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(10):1060-5.
45. Weiss ES, Allen JG, Merlo CA, Conte JV, Shah AS. Factors indicative of long-term survival after lung transplantation: a review of 836 10-year survivors. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29(3):240-6.
46. Christie JD, Edwards LB, Aurora P, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fifth official adult lung and heart/lung transplantation report--2008. *J Heart Lung Transplant*. 2008;27(9):957-69.
47. Arnon R, Annunziato RA, Miloh T, Padilla M, Sogawa H, Batemarco L, et al. Liver and combined lung and liver transplantation for cystic fibrosis: Analysis of the UNOS database. *Pediatr Transplant*. 2011;15(3):254-64.



SECCIÓN VI  
Patología digestiva  
y tratamiento

## Capítulo 24

# ENFERMEDAD INTESTINAL: FISIOPATOLOGÍA, CLÍNICA Y TRATAMIENTO

### María Dolores Acuña Quirós

Sección Gastroenterología. Unidad de Fibrosis Quística  
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid

### María Josefa Martínez Gómez

Sección Gastroenterología. Unidad de Fibrosis Quística  
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid

La Fibrosis Quística (FQ) es una enfermedad multisistémica que provoca alteraciones pulmonares, digestivas y del aparato reproductor. La mutación en el gen que codifica la proteína CFTR (regulador de la conductancia transmembrana de la FQ) tiene como consecuencia el aumento de la viscosidad de las secreciones de los diferentes órganos afectados, obstruyendo los conductos del órgano donde se localiza. El pulmón, páncreas exocrino, hígado e intestino son los órganos más dañados, siendo la insuficiencia pancreática y la enfermedad pulmonar las que determinan la gravedad del proceso; sin embargo, dadas las características fisiopatológicas de la enfermedad, las manifestaciones digestivas no quedan limitadas al páncreas, afectando también al intestino delgado y colon.

Por otra parte, estudios recientes sugieren una FQ intestinal, a la que pueden contribuir el uso prolongado de enzimas, la alteración de la motilidad, el sobrecrecimiento bacteriano y otras anomalías adicionales no identificadas aún. La FQ predispone a los cambios inflamatorios no solo en el aparato respiratorio, sino también en el tracto gastrointestinal.

El conocimiento de estos cambios y el tratamiento de la enteropatía subyacente pueden contribuir de forma importante a la mejora de la calidad de vida de estos pacientes.

## FISIOPATOLOGÍA

La CFTR se localiza en el intestino en la parte apical de la célula de la cripta; allí existe un transporte de cloro mediado por factores neurohormonales. En la FQ, la impermeabilidad al cloro conduce a una deshidratación de la capa de moco que recubre la luz intestinal.

Los pacientes con FQ con insuficiencia pancreática pueden presentar una obstrucción total o parcial de la luz del tracto gastrointestinal por un contenido viscoso, resultado de la digestión deteriorada de los alimentos, de la deshidratación del moco intestinal y de la escasa secreción pancreática y biliar.



Las características histopatológicas en intestino delgado, recto, apéndice y colon consisten en criptas dilatadas por tapones de mucina e hinchazón de las células productoras de moco que aparecen distendidas por mucina. Las vellosidades intestinales son estructuralmente normales.

Los defectos funcionales en la mucosa intestinal incluyen anomalías de transporte y disminución de la secreción y actividad enzimática y de las hormonas gastrointestinales (1). Las anomalías de transporte en el intestino son reflejo de las existentes a nivel general en el transporte iónico mediado por la CFTR y que se asocia con un moco anormalmente viscoso.

Además, existen alteraciones en la absorción y excreción de los ácidos grasos esenciales, que podrían ser la causa también de trastornos intestinales, secundarios al déficit de prostaglandinas, leucotrienos y otros metabolitos. Por otra parte, la malabsorción de sales biliares en íleon terminal contribuye a la existencia de un metabolismo anómalo de sales biliares en pacientes con FQ (2).

La incidencia de trastornos gastrointestinales asociados con FQ parece estar en relación con la eficacia de la terapia enzimática sustitutiva para el control de la insuficiencia pancreática (3). Estos pacientes reciben, de forma regular, múltiples fármacos que deben tenerse en cuenta en la patogenia de determinados trastornos gastrointestinales.

En la FQ existe una inflamación intestinal permanente. *Smyth et al.* han publicado un trabajo en el que ellos creen que esta inflamación se debe a la existencia de una disregulación asociada al defecto básico celular de la enfermedad (4). Describen un aumento de las proteínas inflamatorias (albúmina, IgG, IgM, eosinófilos, neutrófilos, interleuquina-8) en los lavados del jugo intestinal. *Raia et al.* detectan un aumento del infiltrado de células mononucleares en la lámina propia de la mucosa duodenal, así como una expresión aumentada de interleuquina-2 y 2-R y receptores de la transferrina (5).

La hipersecreción gástrica, la alteración de la motilidad intestinal, el componente anómalo del moco que recubre los enterocitos y las múltiples medicaciones (enzimas pancreáticas, inhibidores de la bomba de protones, ácido ursodeoxicólico y antibioterapia sistémica), además de la existencia de un sobredesarrollo bacteriano, pueden conducir a una inflamación crónica, que junto a un aumento de la permeabilidad intestinal y a una respuesta disminuida de los mecanismos de reparación de la mucosa, explicarían las alteraciones intestinales y el dolor que presentan estos pacientes.

*Farina S et al.* han estudiado la existencia de esta inflamación intestinal, utilizando como marcador la calprotectina. Estos autores, mediante cápsula endoscópica visualizaron diferentes tipos de lesiones en la mucosa intestinal (6).

La existencia de un sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado conlleva a una inflamación intestinal, aumento de la permeabilidad intestinal, deconjugación de las sales biliares y malabsorción de nutrientes (7). Se recomienda la terapia con probióticos por su capacidad inmunomoduladora y antiinflamatoria. Como control de la permeabilidad intestinal y de la microbiota, se ha descrito una reducción de las exacerbaciones respiratorias, lo que sugiere una relación entre la inflamación intestinal y la pulmonar (8).

## MANIFESTACIONES DIGESTIVAS

Los cambios histológicos que aparecen en el tracto gastrointestinal de los individuos con FQ fueron reconocidos en los primeros estudios publicados. *Farber*, en 1970, demostró la presencia de alteraciones en el moco de las glándulas del esófago, estómago, duodeno y también de glándulas salivares semejantes a las encontradas en páncreas (9). Los pacientes con FQ pueden desarrollar una gran variedad de complicaciones digestivas que contribuyen significativamente a la morbimortalidad. La mayoría de estas complicaciones están relacionadas con los cambios fisiopatológicos asociados a la enfermedad, pero en otros casos aparecen patologías que afectan también, aunque en menor frecuencia, a individuos sanos.

## ENTEROPATÍA EN LA FQ

Las manifestaciones clínicas de la inflamación intestinal existente en FQ pueden contribuir al dolor abdominal y a la diarrea presentes en estos pacientes (10).

Algunos estudios realizados en enfermos con estos síntomas sugieren que, tanto estos como la excreción fecal de calprotectina, pueden mejorar con la adición de determinados probióticos, lo que sugiere que la microbiota juega un papel importante en la afectación intestinal de la FQ (11).

Son necesarios más estudios controlados para recomendar la utilización de probióticos como tratamiento de rutina en pacientes con FQ.

## COMPLICACIONES DIGESTIVAS

### REFLUJO GASTROESOFÁGICO

La prevalencia de reflujo gastroesofágico (RGE) en pacientes con FQ es alta, alcanzando al 25-30% de los mismos.

En la patogenia del RGE en pacientes con enfermedad pulmonar crónica se han implicado distintos factores: aumento de la presión intraabdominal por la tos crónica, retraso del vaciamiento gástrico, uso de fármacos que disminuyen la presión del esfínter esofágico inferior y la adopción de determinadas posturas durante la fisioterapia respiratoria (12).

El RGE, cuando predominan los síntomas digestivos, puede contribuir a la malnutrición por la disminución de la ingesta y los vómitos. Hay que pensar siempre en la existencia del mismo ante la exacerbación inexplicable de síntomas respiratorios o la aparición de broncoespasmo.

La prueba más sensible para el diagnóstico de reflujo de tipo ácido es la pH-metría intraesofágica de 24 horas, pero dado que en la fibrosis quística se ha reconocido la existencia de reflujo duodenogástrico, parece más indicada la realización de impedanciometría esofágica, que detecta tanto reflujo ácido como alcalino y neutro (13).

Para la valoración de una posible esofagitis se requiere endoscopia con toma de biopsia esofágica.

El tratamiento consiste en la administración de antagonistas H<sub>2</sub> (ranitidina: 4-8 mg/Kg) o inhibidores de la bomba de protones (IBP) como omeprazol o esomeprazol a dosis de 1 mg/kg/día.

El tratamiento quirúrgico está desaconsejado, debido a la alta incidencia de fracaso por la persistencia de tos crónica y a las posibles complicaciones respiratorias de la cirugía en estos pacientes.

### ÍLEO MECONIAL

La obstrucción intestinal puede aparecer ya en el recién nacido; de hecho es, junto con una leve y poco frecuente ictericia colostática, la única manifestación de la enfermedad a esta edad. La obstrucción se produce como consecuencia de un meconio anormalmente espeso (10-20% de los niños con FQ). El íleo puede ocurrir en el período fetal con perforación e incluso peritonitis meconial intraútero, que se manifiesta al nacimiento con la presencia de calcificaciones peritoneales (14,15).

El 90% de los pacientes con íleo meconial corresponde a insuficientes pancreáticos, pero existe un 10% con suficiencia pancreática y otras alteraciones como estenosis ductular y aplasia pancreática parcial.

La obstrucción de la luz del intestino delgado puede verse complicada por vólvulo, atresia, perforación y peritonitis.

Clínicamente cursa con afectación del estado general, distensión abdominal y vómitos biliosos. Requiere tratamiento urgente, en la mayoría de los casos quirúrgico, con realización de ileostomía, aunque algunos casos se pueden resolver con instilación de gastrografin o N-acetilcisteína en enema.

### **SÍNDROME DE OBSTRUCCIÓN INTESTINAL DISTAL**

El síndrome de obstrucción intestinal distal (SOID) fue descrito por primera vez por *Jensen* en 1961 como equivalente a íleo meconial, para describir la obstrucción intestinal por contenido fecal impactado que ocurre en los pacientes con FQ después del período neonatal.

La nueva definición propuesta por el *ESPGHAN CF Working Group* para el SOID incompleto es “corta historia (días) de dolor abdominal y/o distensión y masa fecal íleo-cecal pero sin signos de obstrucción completa”(16).

El mismo grupo de trabajo ha evaluado la correlación entre SOID y mutaciones *CFTR* divididas en 5 clases (I-III mutaciones graves; IV-V mutaciones leves), comparando el genotipo *CFTR* con el fenotipo de SOID-positivo o SOID-negativo. La mayor parte de individuos con FQ tenían un genotipo grave, siendo homocigotos para la mutación más común, F508del. Los resultados del estudio parecen confirmar la asociación entre las principales mutaciones *CFTR* y la disfunción que ocurre en el SOID, mientras que el posible papel de otros factores genéticos sobre la alteración de la motilidad y el estado inflamatorio, deben ser evaluados en estudios futuros (16).

El cuadro cursa con dolor abdominal localizado en fosa ilíaca derecha que se exagera con la ingesta, masa cecal palpable, dura e irregular, y obstrucción intestinal parcial o completa por impactación de material fecal en íleon terminal o ciego. Se puede observar distensión abdominal y peristaltismo visible cuando se produce un cuadro obstructivo completo. Se produce en pacientes que reciben dosis insuficientes de enzimas pancreáticos, pero también puede precipitarse por cambios bruscos en la dosificación de enzimas. Rara vez ocurre en suficientes pancreáticos. La incidencia aumenta con la edad desde un 2% en menores de 5 años hasta 30% en pacientes de 30 años.

Clínicamente cursa con dolor en fosa ilíaca derecha que se exagera con la ingesta; puede palparse una masa dura e irregular en esa zona con distensión abdominal y peristaltismo visible cuando se produce un cuadro obstructivo completo. El tratamiento en el cuadro de obstrucción completa consiste en la administración de soluciones evacuantes de polietilenglicol. Para evitar nuevos episodios es necesario un buen control de la esteatorrea, asegurar la hidratación y el aporte de fibra y, en ocasiones, la administración de un laxante suave como lactulosa de forma continuada (17).

### **ESTREÑIMIENTO**

El estreñimiento en FQ es definido por *ESPGHAN CF Working Group* como “la presencia de dolor abdominal y disminución de la frecuencia de los movimientos intestinales en las últimas semanas o meses y/o aumento de la consistencia de las heces siempre que se resuelva con uso de laxantes” (16).

Ocurre habitualmente en pacientes mayores, donde es más frecuente que el SOID, aunque puede presentarse conjuntamente. Las causas son las mismas que las de este. El tratamiento consiste en ajustar convenientemente la dosificación enzimática, aporte suficiente de fibra y laxantes suaves por vía oral y/o enemas (18).

### **INVAGINACIÓN**

Se da en el 1% de los pacientes con FQ con una edad media de presentación de 9 años. La presentación puede ser aguda o crónica, lo que dificulta la diferenciación con el SOID. Cursa con dolor abdominal, masa abdominal palpable

y vómitos. Solo una cuarta parte de los pacientes presenta sangrado rectal. Puede llegar a ser fatal si no se trata precozmente. El enema con contraste hidrosoluble puede ser diagnóstico y terapéutico. Si no se reduce por este medio hay que recurrir a la cirugía (19).

## APENDICITIS

Aproximadamente un 5% de pacientes pueden padecerla. La obstrucción del apéndice por impactación de moco puede dar lugar a absceso apendicular y perforación del mismo. El tratamiento, como en cualquier apendicitis, es quirúrgico (20).

## COLONOPATÍA FIBROSANTE

En los diez últimos años, y al parecer relacionado con megadosis de enzimas pancreáticas con cubierta entérica, se ha descrito la colonopatía fibrosante, que puede comenzar como una diarrea con hematoquecia de difícil control, pero que evoluciona con engrosamiento de la pared del colon y posible estenosis colónica (21).

El estudio histopatológico revela fibrosis de mucosa y submucosa y criptitis focal. La aparición de esta patología obligó a retirar la presentación de enzimas pancreáticos con altas dosis de lipasa y a recomendar que la dosis de esta no sea superior a 6.000 U lipasa por kilogramo de peso corporal.

## BIBLIOGRAFÍA

- Borowitz D, Durie PR, Clarke LL, Werlin SL, Taylor CJ, Semler J, et al. Gastrointestinal outcomes and confounders in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;41(3):273-85.
- Sojo A, Bousoño C. La fibrosis quística en la actualidad (I): aspectos digestivos\*. *Acta Pediatr Esp.* 2010;68(11):555-60.
- Littlewood JM, Wolfe SP, Conway SP. Diagnosis and treatment of intestinal malabsorption in CF. *Pediatr Pulmonol.* 2006;41(1):35-49.
- Smyth RL, Cruft NM, O'Hea U, Marshal TG, Ferguson A. Intestinal inflammation in CF. *Arch Dis Child.* 2000;82(5):394-9.
- Raia V, Maiuri L, de Ritis G, de Vizia B, Vacca L, Conte R, et al. Evidence of chronic inflammation in morphologically normal small intestine of cystic fibrosis patients. *Pediatr Res.* 2000;47(3):344-50.
- Farina S, Ravenni MC, Cavichi A, Neri A, Repetto T. Calprotectin; an inflammatory intestinal marker in CF? *J Cyst Fibros.* 2009;8(Supl 2):17.
- Fridge JL, Conrad C, Gerson L, Castillo RO, Cox K. Risk factors for small bowel bacterial overgrowth in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;44(2):212-8.
- Bruzzese E, Raia V, Gaudiello G, Polito G, Buccigrossi V, Formicola V, et al. Intestinal inflammation is a frequent feature of cystic fibrosis and is reduced by probiotic administration. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20(7):813-9.
- Feranchack A. Ion Channels in digestive disease health and disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003;37(3):230-41.
- Laiho KM, Gavin J, Murphy JL, Connett GJ, Wootton SA. Maldigestion and malabsorption of <sup>13</sup>C labelled tripalmitin in gastrostomy-fed patients with cystic fibrosis. *Clin Nutr.* 2004;23(3):347-53.
- Werlin SL, Benuri-Silbiger I, Kerem E, Adler SN, Goldin E, Zimmerman J, et al. Evidence of intestinal inflammation in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;51(3):304-8.
- Blondeau K, Pauwels A, Dupont Lj, Mertens V, Proesmans M, Orel R, et al. Characteristics of gastroesophageal reflux and potential risk of gastric content aspiration in children with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50(2):161-6.
- Hallberg K, Fändriks L, Strandvik B. Duodenogastric bile reflux is common in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;38(3):312-6.
- Martínez Gómez MJ, Muñoz Codoceo RA. Fibrosis Quística. Manifestaciones digestivas. *Ped Integral.* 2007;11(2):121-32.
- van der Doef HP, Sliker MG, Staab D, Alizadeh BZ, Seia M, Colombo C, et al. Association of the CLCA1 p.S357N variant with meconium ileus in European patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50(3):347-9.
- Houwen RH, van der Doef HP, Sermet I, Munck A, Hauser B, Walkowiak J, et al. Defining DIOS and constipation in cystic fibrosis with a multicentre study on the incidence, characteristics, and treatment of DIOS. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50(1):38-42.
- Baker SS, Borowitz D, Duffy L, Fitzpatrick L, Gyamfi J, Baker RD. Pancreatic enzyme therapy and clinical outcomes in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2005;146(2):189-93.
- Colombo C, Ellemunter H, Houwen R, Munck A, Taylor C, Wilschanski M; ECFS. Guidelines for the diagnosis and management of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros.* 2011;10 Suppl 2:S24-8.
- Pomerantz B, Anupindi S, Wales PW, Doody DP, Masiakos PT. Radiographic reduction of intussusception in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Surg Int.* 2007;23(8):763-5.
- Lardenoye SW, Puylaert JB, Smit MJ, Holscher HC. Appendix in children with cystic fibrosis: US features. *Radiology.* 2004;232(1):187-9.
- Gómez Morales L, García Morillo S, Herrera Justiniano JM, Avila Polo R. [Fibrosing colonopathy, an increasing complication of cystic fibrosis]. *Rev Clin Esp.* 2011;211(1):63-4.



## Capítulo 25

# INSUFICIENCIA PANCREÁTICA EXOCRINA: FISIOPATOLOGÍA, CLÍNICA Y TRATAMIENTO

### Amaia Sojo Aguirre

Pediatría. Unidad de Fibrosis Quística. Hospital de Cruces. Barakaldo Bizkaia

### Soledad Heredia González

Pediatría. Unidad de Fibrosis Quística. Hospital Miguel Servet. Zaragoza

## INTRODUCCIÓN

La Fibrosis Quística (FQ) es una enfermedad compleja, multisistémica, crónica y progresiva, que afecta a las glándulas exocrinas expresándose bajo una gran variabilidad de síntomas y que presenta como una de sus manifestaciones prevalentes la insuficiencia pancreática exocrina (IPE). Está causada por mutaciones del gen *CFTR*, aunque está por esclarecer la participación de otros genes moduladores, y la disfunción a nivel pancreático produce unas secreciones viscosas, deficitarias en agua y bicarbonato, que forman tapones en los ductos intralobulares y conducen a la digestión retrógrada de la glándula con desaparición de los acinis que se reemplazan por tejido fibroso que rodea zonas quísticas, con el consiguiente desarrollo de la insuficiencia.

## FISIOPATOLOGÍA

La alteración del transporte de iones, y fundamentalmente de cloro, es la base de la fisiopatología de la enfermedad, resultando en la producción de secreciones anormalmente espesas y viscosas en diversos órganos y sistemas, lo que provoca la obstrucción de sus canales y posteriormente trastoca su funcionalismo normal (1, 2).

La proteína CFTR es un regulador transmembrana del transporte de cloro que se localiza en la membrana apical de las células epiteliales del organismo, por lo que su disfunción afecta principalmente a las glándulas exocrinas. Puede actuar reabsorbiendo o secretando iones de cloro, dependiendo de la glándula en la que se localice, y además también interviene en la regulación de otras proteínas de transporte iónico, como el bicarbonato, el sodio, el potasio, etc. En el páncreas, CFTR se expresa en la membrana apical de las células ductales proximales, donde los canales de  $\text{Cl}^-$  y  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$  funcionan en paralelo. El  $\text{HCO}_3^-$  es liberado en la luz, produciendo una secreción alcalina que hidrata, solubiliza e inactiva las secreciones acinares, y en la FQ este proceso se altera y las secreciones espesas obstruyen los conductos y conducen a la destrucción del órgano.

El páncreas exocrino produce un fluido alcalino rico en bicarbonato y enzimas, el primero segregado por los ductos y las enzimas por los acinos. La función del sistema ductal pancreático es aumentar el flujo y alcalinizar el jugo pancreático. Al alterarse las características de este jugo, en cuanto a su composición en bicarbonato y a su fluidez, se favorece la precipitación de proteínas, formando tapones que obstruyen los conductos. Secundariamente a la obstrucción ductal se produce una autólisis de las células acinares y una sustitución progresiva del parénquima pancreático por tejido fibroso, lo que da lugar a la IPE. Mediante la utilización de anticuerpos anti-CFTR y mediante técnicas inmunohistoquímicas se localizaron estas proteínas, que actúan de canales transmembrana, en la región apical del conducto proximal de las células epiteliales.

Los enzimas, segregados por los acinis, que se comportan como hidrolasas, son suficientes para realizar la función de hidrolizar los macronutrientes, pero al progresar la insuficiencia, la actividad de la lipasa disminuye más rápidamente que la de la amilasa y la proteasa. En el caso de los hidratos de carbono no se manifiestan mayores alteraciones, ya que existen amilasas extrapancreáticas que pueden paliar el déficit pancreático. La deficiencia de las proteasas (tripsina, quimiotripsina y carboxipeptidasa) se manifiesta por maldigestión/malabsorción de proteínas. Sin embargo, la digestión de las proteínas se inicia con la actividad proteolítica de la pepsina intragástrica y continúa con las peptidasas del ribete en cepillo de la mucosa intestinal, de manera que se mantiene incluso en la pérdida prácticamente completa de las proteasas pancreáticas. En cuanto a la lipasa, la manifestación de su deficiencia es mayor, ya que no solamente está disminuida su concentración, sino que además no se activa por el medio ácido duodenal, secundario a la menor secreción de bicarbonato. La actividad lipolítica luminal de origen extrapancreático, la lipasa lingual y gástrica, tiene una contribución muy escasa en la digestión global de los lípidos, por lo que no pueden corregir la esteatorrea. No obstante, la malabsorción grasa aparece cuando la secreción de lipasa disminuye a menos del 10%. Todo ello resulta en azotorrea y esteatorrea por malabsorción proteica y grasa, incrementando los requerimientos energéticos como mecanismo compensatorio.

Existe una buena correlación entre genotipo-fenotipo y la función pancreática (2), a diferencia de lo que sucede con la afectación pulmonar. Así, la existencia de 2 mutaciones graves (F508del, I507del, G542X, W1282X, R533X, G551D, Q493X, N1303K, etc.) dará lugar a insuficiencia pancreática en la mayoría de los pacientes, mientras que un genotipo con 1 o 2 mutaciones leves (R117H, R334W, R347P, A445E, P574H, etc.) se asociará con un páncreas con la función conservada.

## CLÍNICA

El cuadro clínico está en relación con el grado de afectación del páncreas, siendo más grave cuanto mayor es la alteración de la glándula. El compromiso pancreático se inicia ya *in utero* con espesamiento de las secreciones e incremento de la presión retrógrada hacia el parénquima, que comienza a autodigerirse induciendo a la aparición de quistes y fibrosis progresiva. En alrededor del 60% de los recién nacidos ya existe una IPE y esta aumenta progresivamente con la edad, dado que la lesión es evolutiva, alcanzando al 85-90% de los pacientes después de los 8-10 años. Se manifiesta cuando la capacidad funcional del páncreas está por debajo del 10-15% y condiciona una malabsorción de grasa con pérdida de nutrientes y el riesgo de sufrir una deficiencia de vitaminas liposolubles (A, D, E y K) y de oligoelementos (3).

La **malabsorción**, síntoma capital, aparece en épocas tempranas (4) y afecta aproximadamente al 59% a las 7 semanas, al 79% a los 6 meses y al 92% al año de edad; entre otros factores (3) van a contribuir a su desarrollo: a) una función CFTR anómala de los conductos pancreáticos; b) la deficiencia de enzimas pancreáticas y de bicarbonato; c) el incremento de la pérdida fecal de sales biliares; d) las anomalías del transporte iónico de la mucosa intestinal; e) la alteración en la conducción y transporte de los ácidos grasos de cadena larga; f) la alteración de la motilidad e incremento del tiempo de tránsito intestinal; y g) algunas anomalías estructurales que se ocasionan tras cirugía, como por ejemplo del íleo meconial con la aparición de estenosis, intestino corto, adherencias, etc.

La actividad de la lipasa es la más comprometida, pero también hay una disminución de la colipasa, amilasa, fosfolipasa A y tripsina y de la secreción de agua y bicarbonato, lo que provoca una maldigestión de grasas y, en menor grado, de proteínas. Además, la presencia de un pH ácido en tramos altos del intestino facilita la inactivación de la lipasa y favorece la precipitación de sales biliares, contribuyendo aún más a la maldigestión de grasa. Clínicamente, esta situación se evidencia como una **esteatorrea** con deposiciones abundantes, pálidas, fétidas y aceitosas.

Otras manifestaciones, además de la alteración de las deposiciones, que suele acompañarse en general de **distensión abdominal**, son el **hipocrecimiento** y la **desnutrición**, siendo esta el resultado de la maldigestión y malabsorción de macro y micronutrientes y, por tanto, de la pérdida calórica mantenida. En cerca del 20% de los pacientes, no tratados, puede aparecer prolapso rectal, con mayor frecuencia en los 2 primeros años de la vida, que suele ser motivo de consulta; está favorecido por la presencia de unas heces voluminosas debidas a la IPE, desnutrición e incremento de la presión intraabdominal. El retraso ponderoestatural, la desnutrición y algunas **carencias específicas de nutrientes** son manifestaciones relativamente frecuentes, que incluso pueden constituir la forma de presentación de la enfermedad en niños pequeños, como es el caso de la tríada anemia-hipoalbuminemia-edema, que se asocia a una ingesta inadecuada y a las pérdidas aumentadas; o las alteraciones cutáneas (5), que en ocasiones pueden remedar incluso una acrodermatitis enteropática, derivadas de la deficiencia de ácidos grasos esenciales (AGE) o de zinc. También se pueden encontrar, por la disminución de su absorción, signos carenciales de las vitaminas liposolubles (6), como alteraciones oculares y cutáneas en casos de déficit de vitamina A; oftalmoplejía, ataxia, temblor, hiporreflexia y anemia en casos de déficit de vitamina E; defectos en la mineralización ósea por deficiencia de la vitamina D; y en el caso de déficit de vitamina K se puede producir una diátesis hemorrágica que se va a manifestar por hematomas y sangrado, entre otras manifestaciones.

## EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN PANCREÁTICA

El estudio de la función pancreática es una herramienta de gran utilidad para el diagnóstico de la IPE y además permite conocer su capacidad de reserva, así como adoptar y controlar evolutivamente las pautas de tratamiento más idóneas. La valoración (7) se puede realizar por métodos directos que, aunque son altamente específicos y capaces de evaluar la capacidad funcional pancreática, resultan complicados, ya que es preciso utilizar técnicas laboriosas e invasivas que conllevan el sondaje duodenal con estimulación de secretina y colecistoquinina y la posterior recogida de las secreciones para determinar los enzimas y el bicarbonato. Por ello, habitualmente en la práctica diaria se utilizan métodos indirectos (8):

### DETERMINACIÓN DE GRASA EN HECES

Se realiza tras la recogida de la muestra durante 72 horas y posterior análisis mediante el método de Van de Kamer o mediante la absorción en el infrarrojo cercano (FENIR). Cuantifica la esteatorrea pero no mide la reserva pancreática. La excreción normal es hasta 3-4 g/24 horas en el niño y hasta 6 g/24 horas en el adulto. De todas formas, lo más correcto sería calcular el **coeficiente de absorción de grasa** combinando la determinación de esta con la calibración de la dieta ingerida ( $CAG = \text{Grasa ingerida} - \text{grasa fecal} / \text{grasa ingerida} \times 100$ ), siendo el valor normal de 80-85% en lactantes, 85-90% en niños mayores y >95% en adolescentes. Otros métodos, como el análisis microscópico de la materia fecal o la determinación del esteatocrito fecal, aunque más sencillos de realizar, resultan menos fiables.

### CONCENTRACIÓN DE ENZIMAS EN HECES (QUIMIOTRIPSINA Y ELASTASA)

La **quimiotripsina** fecal se encuentra disminuida e incluso ausente, pero puede estar también descendida en otros casos de malnutrición grave, además de tener el inconveniente de afectarse por el tratamiento sustitutivo. Tiene una sensibilidad del 80% y una especificidad del 84%. La **elastasa fecal** (9) es la prueba de elección para detectar la IPE y su



seguimiento; su valor normal es  $>200 \mu\text{g/g}$  de heces. Esta enzima no se degrada en su paso a lo largo del intestino y, por tanto, su concentración refleja fielmente la función pancreática. Tiene mayor sensibilidad (98-100%) y especificidad (93-100%), especialmente si se emplea la técnica de ELISA que utiliza anticuerpos monoclonales, y guarda excelente correlación con los métodos invasivos. No se altera con la terapia sustitutiva y tiene una baja variabilidad intraindividual.

## DETERMINACIÓN DE ENZIMAS SÉRICAS

Este método tiene el inconveniente de su menor sensibilidad y de no informar del grado de función residual del páncreas exocrino. La **tripsina inmunoreactiva (TIR)** es la base del cribado neonatal y tiene interés fundamentalmente en las primeras épocas de la vida, ya que se encuentra elevada en los recién nacidos y lactantes con insuficiencia pancreática.

## TESTS DE ALIENTO

Son métodos basados en la administración de sustratos marcados con C14 o C13. Estos son digeridos por los enzimas pancreáticos, principalmente lipasa, absorbidos, metabolizados y finalmente eliminados por el aire espirado en el plazo de unas horas. El porcentaje de recuperación de  $^{13}\text{CO}_2$  en aire espirado, medido mediante espectrometría de masas o infrarrojos, se asume como el índice de función pancreática y/o absorción mucosa, dependiendo del sustrato administrado. Los más empleados son el test de aliento con  **$^{13}\text{-}^{14}\text{C}$ -trioleína**, el test con  **$^{13}\text{C}$ -octanoato de colesterol** y el test con  **$^{13}\text{C}$ -triglicéridos mixtos ( $^{13}\text{C}$ -MTG)**. En este último, que se ha considerado un test simple, reproducible, seguro y no invasivo para la determinación de la eficacia de la digestión grasa, una recuperación del  $\text{CO}_2$  inferior al 45% indica la presencia de IPE, con una sensibilidad y especificidad del 94%, permitiendo además la optimización de la dosificación del tratamiento sustitutivo enzimático de forma individual (10).

## TRATAMIENTO ENZIMÁTICO SUSTITUTIVO

La llamada terapia de sustitución enzimática (TSE) es uno de los pilares en los que se basa el mejor pronóstico de la enfermedad al controlar y reducir la malabsorción y mejorar la nutrición del paciente (3,11-13). Consiste en el aporte oral de preparados que contienen enzimas pancreáticos.

Los preparados enzimáticos son productos utilizados desde hace años y que a lo largo del tiempo han ido variando su composición en la búsqueda siempre de los más idóneos. Inicialmente, eran extractos crudos de páncreas porcino, teniendo los inconvenientes de precisarse altas dosis, su escasa potencia y la desnaturalización por el jugo gástrico, por lo que progresivamente se fueron desarrollando nuevas formulaciones. Actualmente se emplean microesferas, que son extractos de páncreas de cerdo, que contienen lipasa y proteasa protegidas por una cubierta entérica resistente al pH ácido capaces de resistir la acción proteolítica del estómago y, por tanto, realizar su función en el duodeno.

Los preparados comerciales que se utilizan provienen de 2 tipos de sustancias: pancreatina y pancreolipasa, de propiedades farmacológicas similares pero con diferente actividad enzimática. Los enzimas, lipasa, amilasa y proteasas, se expresan en unidades y aunque existen diferentes farmacopeas, las de lipasa son equivalentes en todos los sistemas de medida. La biodisponibilidad (14,15) de estos compuestos se puede ver afectada por una serie de factores como son el origen de los enzimas y su proceso de manufacturación, la estabilidad y cubierta entérica, el tamaño de las partículas de las microesferas, la producción de ácido gástrico, el pH intestinal, la motilidad intestinal y las propiedades fisicoquímicas del jugo entérico y de las secreciones viscosas que se hallan presentes en la FQ.

Característicamente, deben reunir una serie de condiciones como son asemejarse al patrón fisiológico humano, no ser inactivados o modificados por el medio ácido gástrico y conseguir altos niveles en duodeno, tener una

liberación lenta y progresiva, ser capaces de digerir al menos el 90% de la grasa ingerida y ser bien tolerados, careciendo de acción tóxica y/o efectos colaterales.

Los efectos adversos son infrecuentes, y entre ellos están la alergia a los componentes, la hiperuricemia e hiperuricosuria debida a la alta carga de purina en las dosis de pancreolipasa, irritación perianal, dolor abdominal, estreñimiento, estomatitis y úlceras bucales. La colonopatía fibrosante, entidad descrita en 1994 y hoy en día prácticamente inexistente, es una complicación iatrogénica que se relaciona secundariamente con el uso de altas dosis de enzimas que lesionan la superficie de la mucosa intestinal y producen una fibrosis submucosa progresiva y estenosis, sobre todo de colon proximal, que provoca cuadros oclusivos o suboclusivos.

Respecto a la dosificación, hay que considerar fundamentalmente la edad del paciente, ya que varía según el número de comidas al día y la cantidad de alimentos ingeridos, siendo habitual que, a medida que crece el individuo, disminuyan progresivamente los requerimientos enzimáticos, porque a su vez se reduce la ingesta de grasa. Las directrices generales para su administración son: a) dosis individualizada y ajustada a cada comida; b) ingerir las cápsulas al comienzo de la comida, aunque hay autores que recomiendan repartir entre el inicio (2/3) y mitad de esta (1/3 restante); c) ingestión de las cápsulas enteras, evitando masticar las microesferas o machacarlas, y si fuera preciso abrirlas, como puede ocurrir en el caso de administración a los lactantes, darlas con zumo o agua, no con líquidos alcalinos (la cubierta entérica se disuelve en medio básico); y d) no administrar conjuntamente con fármacos que aceleren el vaciamiento gástrico y el tránsito intestinal.

Los objetivos del TSE son controlar la sintomatología, normalizar las deposiciones, disminuir al máximo la esteatorrea y conseguir una nutrición y desarrollo pondero-estatural adecuados (16). La eficacia se puede controlar mediante un examen subjetivo con seguimiento de los síntomas (diarrea, dolor abdominal, flatulencia, etc.) y de parámetros de desarrollo pondero-estatural y crecimiento, así como del patrón de las heces y un examen objetivo con determinación del coeficiente de absorción de grasa mediante balance fecal y registro de ingesta de 72 horas (17).

En la actualidad, aunque no existe evidencia alguna o criterios uniformes en su posología, disponemos de varios consensos y guías para su administración (12,13,18), esquematizándose las pautas en la Tabla 1. Habitualmente, la dosis se ajusta de acuerdo a la cantidad de lipasa, aunque es importante también que la relación lipasa/proteasas sea de 2-3/1. De forma general, se aconsejan entre 500 y 4.000 UI de lipasa por gramo de grasa ingerida, no sobrepasando las 10.000 UI por Kg de peso y día con el fin de evitar una complicación tan importante y grave como es la colonopatía fibrosante.

Tabla 1		Recomendaciones para el aporte enzimático sustitutivo	
	U lipasa / Kg / comida	U lipasa / g grasa ingerida	
Lactantes	2.000-4.000/120 mL fórmula o lactancia materna	400-900	
Niños < 4 años	1.000 500 (snacks)	500-4.000 (media 1.800)	
> 4 años y adultos	500-2.000 250 (snacks)	500-4.000 (media 1.800)	

La ingesta de grasa / Kg declina con la edad —————> ↓dosis necesaria de enzimas  
 NO dosis superiores a: 2.500 U/Kg/comida o 10.000 U/Kg/día o 4.000 U/gramo grasa/día

En la búsqueda de una mejora de la situación, con mayor eficacia de los preparados y para asegurar un adecuado cumplimiento terapéutico, más recientemente van apareciendo nuevas formulaciones de los enzimas, algunos de ellos todavía no aprobados por la FDA. En unos casos, por ejemplo, son fórmulas más potentes y con una cubierta entérica más eficaz de alto contenido en lipasa (alta concentración) (19), con lo que disminuye el número de

cápsulas que deben tomar los pacientes, y en otros, se trata de microesferas de menor tamaño (minimicroesferas) (20), que facilita la administración en los niños pequeños. También se están utilizando lipasas de origen bacteriano, diferente al porcino (21), así como preparados con la inclusión de moléculas de bicarbonato (22). En fase de ensayo están una lipasa recombinante (23) y otra proveniente de una levadura. Actualmente, en España, a diferencia de otros países, las preparaciones disponibles son escasas y únicamente se encuentran enzimas micronizadas con recubrimiento entérico de origen porcino con concentraciones diferentes de una sola empresa europea.

## ESTEATORREA REBELDE

En ocasiones, aproximadamente en un 20% de los pacientes existe una resistencia en la respuesta al TSE que menoscaba su rendimiento terapéutico y provoca la persistencia de la esteatorrea (24,25). Ello puede deberse a diferentes causas (Tabla 2):

**Tabla 2** Causas de esteatorrea rebelde

Inadecuación entre dieta y opoterapia	Falta de cumplimiento terapéutico
Hiperacidez gástrica o duodenal	Falta de solubilización micelar
Acúmulo de moco	Inflamación intestinal
Incremento permeabilidad intestinal	Sobrecrecimiento bacteriano
Alteración tránsito intestinal	Deficiencia de ácidos grasos
Hipokaliemia	Enfermedades asociadas

A continuación detallamos las causas de esteatorrea rebelde:

- La **inadecuación** entre la dieta y el tratamiento enzimático por problemas de mala indicación o de error en la posología, habitualmente se detectan mediante una anamnesis dirigida y son fácilmente corregibles.
- La detección del abandono de la medicación y **falta de cumplimiento terapéutico** exigen, en ocasiones, una entrevista conductual e intervención psicoterapéutica.
- La persistencia de la malabsorción grasa puede ser debida a otros **factores diferentes al déficit enzimático** (25):
  - **pH intestinal:** la disfunción de CFTR reduce la secreción pancreática y duodenal de bicarbonato que resulta secundariamente en un pH más ácido, lo que interfiere en una adecuada digestión y absorción grasa.
  - **Sales biliares:** debido a que existe un incremento de la excreción fecal de ácidos biliares, se produce una disminución de su pool y consecuentemente interfiere en la absorción grasa al reducirse la capacidad de solubilización de la bilis. Existe un predominio de los ácidos biliares conjugados con incremento del índice glicina/taurina, lo que facilita su precipitación en medio ácido alterando la absorción grasa.
  - **Alteraciones de la mucosa intestinal:** en la FQ se han descrito graves anomalías, como la presencia de un moco viscoso que se adhiere y puede denudar la mucosa y la existencia de alteraciones del enterocito debidas a la propia enfermedad, como ocurre con el glicocalix mucoso, con la consecuente reducción del tránsito intestinal y afectación de la fase luminal de la digestión grasa. Además, se produce un incremento de la permeabilidad intestinal e inflamación crónica. Otro factor a tener en cuenta es el sobrecrecimiento bacteriano en intestino delgado, que ocurre por el fallo de uno o más de los mecanismos que mantienen una esterilidad relativa, teniendo como posibles consecuencias la inflamación de la mucosa, el aumento de la permeabilidad intestinal, la desconjugación de las sales biliares y la malabsorción de nutrientes. Puede manifestarse clínicamente con diarrea, dolor abdominal, flatulencia y distensión abdominal, y se puede evidenciar por medio de la realización de pruebas como el test de aliento con H<sub>2</sub> espirado.

- **Alteración del tránsito intestinal:** la absorción grasa depende parcialmente del tiempo de contacto con la superficie absorbente del epitelio intestinal. En la FQ el tránsito está enlentecido como mecanismo compensatorio, pero también puede suponer un factor de riesgo para desencadenar sobredesarrollo bacteriano.
  - **Ácidos grasos esenciales:** en relación con la malabsorción grasa, el contenido de estos en el intestino es muy importante, ya que proporcionan fluidez y flexibilidad a la membrana celular, jugando un papel relevante en el mantenimiento del funcionalismo del enterocito. Su deficiencia afecta a la capacidad absorbente del intestino, además de contribuir a la secreción de moco y a la inflamación intestinal.
- **Entidades asociadas:** en ocasiones tienen una prevalencia elevada en la FQ, como ocurre con la enfermedad celiaca, enfermedad inflamatoria intestinal, giardiasis e hipokaliemia (el K extracelular regula la función del páncreas exocrino).

En cualquiera de estas situaciones será necesario recurrir a una serie de **intervenciones** precisas (25), que en ocasiones habrá que realizar escalonadamente:

- Valorar si la prescripción enzimática se ajusta a lo debido en relación con las recomendaciones dadas. Es preciso estimar las unidades de lipasa ingeridas por comida y no olvidar el suplemento que precisan también los tentempiés o snacks. Además, habrá que valorar, si fuera posible, el cambio de preparación farmacéutica.
- Administrar potenciadores de la absorción bloqueando la hiperacidez gástrica, o aumentar la alcalinización duodenal con bicarbonato, antagonistas H<sub>2</sub> (cimetidina, etc.) e inhibidores de la bomba de protones (11) como el omeprazol, que mejoran la actividad lipolítica y la absorción de lípidos. No obstante, no todos los pacientes presentan una respuesta favorable mejorando la absorción grasa; incluso, en alguno de ellos, se desencadena un efecto negativo al inducir sobredesarrollo bacteriano y poder alterar también el metabolismo de las sales biliares.
- Actuar sobre las sales biliares, mejorando la concentración micelar crítica y la solubilidad y aumentando el cociente tauro-glicoconjugados mediante la administración de taurina, aunque en los últimos años su uso es controvertido. También se utiliza el ácido ursodeoxicólico, cuyo efecto beneficioso proviene de su acción colerética rica en bicarbonato y de la protección de la membrana hepatocelular.
- En el caso de las alteraciones intestinales, debidas al acúmulo de moco e inflamación intestinal, se ha evaluado el efecto de la administración de ciclos de antibioterapia (ciprofloxacino y metronidazol) y en algunos pacientes se ha evidenciado mejoría de la absorción grasa tras el tratamiento con metronidazol. Si existe sobrecrecimiento bacteriano, favorecido por el uso prolongado de antibióticos, la utilización de antiácidos y la falta de secreciones pancreáticas que poseen una actividad antimicrobiana y participan en la regulación de la flora intestinal, se han utilizado probióticos (26,27) por sus propiedades inmunomoduladoras y antiinflamatorias, así como de control de la permeabilidad intestinal y microbiota. Con su administración se ha descrito mejoría de la salud gastrointestinal con disminución de los niveles de marcadores inflamatorios (calprotectina fecal y óxido nítrico) y control de los síntomas e incluso reducción de las exacerbaciones respiratorias, lo que sugiere una interrelación entre la inflamación intestinal y pulmonar.
- En vistas a normalizar el tiempo de tránsito, se han utilizado laxantes y, aunque en los estudios realizados no se ha evaluado la absorción grasa, sí se ha visto que se produce una reducción del acúmulo de moco intestinal, se erradica el sobrecrecimiento bacteriano y mejora el peso en algunos enfermos (28).
- Administrar suplementos de AGE, describiéndose en algunos casos efectos beneficiosos como un incremento de peso.
- Tratamiento específico de las diversas entidades asociadas.

## DEFICIENCIA DE NUTRIENTES ESPECÍFICOS

La IPE y consecuente malabsorción suelen acompañarse de deficiencias de varios micronutrientes, generando carencias biológicas en oligoelementos, vitaminas y AGE con consecuencias sobre numerosos factores que pueden intervenir en la enfermedad, ya que cumplen una serie de cometidos funcionales de vital importancia (Tabla 3). Es fundamental controlar sus valores realizando monitorizaciones periódicas, y suplementarlos si son deficitarios.

Tabla 3 Papel específico de las vitaminas en la FQ	
Vitamina C	Antioxidante
Vitamina A	Inmunidad Integridad epitelio respiratorio
β-caroteno	Antioxidante
Vitamina D	Metabolismo óseo
Vitamina E	Antioxidante
Vitamina K	Coagulación Metabolismo óseo

### OLIGOELEMENTOS

**Zinc:** es un nutriente (29) requerido para un correcto crecimiento y desarrollo, que también está implicado en la respuesta inmune y otras funciones corporales, como por ejemplo en el metabolismo de la vitamina A. Su deficiencia (se ha reportado un déficit subclínico en el 30% de los pacientes) debida a una mayor utilización, menor absorción intestinal o pérdidas fecales, se ha relacionado con anorexia y pobre ganancia de peso. También puede ocasionar lesiones dermatológicas, como la acrodermatitis enteropática-*like* (5), y se ha postulado además que su suplementación podría tener un efecto antiinflamatorio (30). Entre los expertos existe consenso sobre su importancia, recomendando suplementar en caso de déficits e IPE no controlada y si se asocia con deficiencia de vitamina A. La dosis propuesta, sobre todo si el crecimiento es pobre, es de 1 mg/Kg/día en niños, hasta un máximo de 15 mg/día, pudiendo llegar a 15-25 mg/día en los adultos, durante un período aproximado de 6 meses.

**Hierro:** es otro elemento importante y su déficit puede ser debido a una pobre ingesta, a la existencia de infecciones crónicas y sangrado digestivo o pulmonar y por la administración de enzimas pancreáticos que pueden interferir en su absorción. Aparece aproximadamente en un 30% de los niños y en un 50% de los adultos. No obstante, el hierro es un sustrato esencial para el crecimiento de *Pseudomonas aeruginosa* y, por tanto, no se recomienda su suplementación de forma rutinaria, debiéndose administrar preparados férricos según el hemograma y los niveles plasmáticos de sideremia, ferritina y transferrina.

**Sodio:** es fundamental administrar cloruro sódico a los niños menores de 2 años (2-4 mEq/Kg/día) y recomendar la ingesta de sal a los pacientes mayores en situaciones de calor ambiental o tras ejercicio intenso, para evitar la aparición de los síndromes pierde-sal que ocurren principalmente en climas cálidos, sobre todo en épocas calurosas, como consecuencia de la pérdida excesiva por sudor de cloro y sodio. No hay que olvidar que pueden desarrollarse tanto episodios agudos de hipoelectrolitemia con deshidratación hipotónica, que pueden cursar como un "golpe de calor", como otros episodios de alteración electrolítica y alcalosis metabólica que aparecen de forma crónica con clínica de desmedro, anorexia y postración y pueden ser una forma de presentación clínica.

**Selenio:** es un componente esencial de numerosos enzimas, y entre otras funciones está la antioxidante, siendo además necesario en variedad de funciones inmunes y en el metabolismo de carcinogénesis. La dosis es 400 µg/día.

Puede ser precisa además la adición de **magnesio**, sobre todo en pacientes tratados con aminoglucósidos durante largos períodos por el aumento de las pérdidas urinarias, y de **calcio** en caso de existir dietas deficitarias u osteoporosis.

## VITAMINAS

El déficit en vitaminas es habitual en enfermos con IPE (31).

**Vitaminas hidrosolubles:** generalmente no suele haber problemas relacionados con ellas. No obstante, se han descrito deficiencias de B<sub>12</sub>, por lo que en caso de resección ileal deben monitorizarse niveles y aportar suplementos (100 µg/mes) si fuera preciso. Además, se aconseja aporte de **vitamina C** (100-200 mg/día), dado su papel antioxidante y la correlación existente con diferentes parámetros de inflamación pulmonar y estrés oxidativo (32).

**Vitaminas liposolubles:** la IPE y la malabsorción de las grasas, además de otros factores que se encuentran alterados, como la concentración micelar crítica o el pH duodenal, hacen que no exista una correcta absorción vitamínica, circunstancia que asociada al mayor consumo por el estrés oxidativo explica el alto porcentaje de déficits y que sea imprescindible la suplementación (33). En el momento del diagnóstico (6) presentan ya deficiencias un alto porcentaje de pacientes, y estudios evolutivos (34) refieren que la probabilidad de déficit de una o más vitaminas puede llegar al 45%, independientemente de la edad o suplementación recibida, por lo que resulta clave la monitorización periódica. Debe insistirse en el adecuado cumplimiento terapéutico, pese al cual existen niveles subóptimos en un 15%, la mayoría de las veces sin repercusión clínica. Aunque raros, los signos carenciales pueden presentarse a lo largo de toda la evolución clínica de la enfermedad, especialmente en situaciones de compromiso respiratorio grave o prolongado u otras manifestaciones graves con malnutrición. Es importante recordar que a veces los niveles plasmáticos no revelan el "estatus corporal" real, al depender de transportadores, por lo que en su control puede ser necesario realizar otros estudios.

**Vitamina A:** es un antioxidante esencial para la visión normal y el mantenimiento y reparación de las células epiteliales del aparato respiratorio, intestinal y urinario, además de favorecer la respuesta inmunitaria (estimulación fagocitaria, modulación de citoquinas, ...) y el crecimiento óseo. Está compuesta por retinoides preformados y carotenoides pro-vitamina ( $\alpha$  y  $\beta$ -carotenos actúan como precursores de la síntesis) y los niveles se miden como retinol sérico. Un 21% de los enfermos (6) tienen déficit al diagnóstico y hasta un 45% lo presentan a lo largo de su vida pese a la suplementación, aunque generalmente de manera subclínica. Su carencia tiene como principal consecuencia anomalías oculares con adaptación anormal a la oscuridad (ceguera nocturna) y xerosis de conjuntiva y córnea (en algunos estudios se recomienda realizar en adultos controles oftalmológicos periódicos y electroretinografía). También puede ocasionar alteraciones cutáneas y recientemente se ha correlacionado con la inflamación pulmonar (35) en relación a un aumento de la peroxidación lipídica y elevación del complejo inhibidor alfa-1-elastasa-proteinasa. Cabe recordar, por otro lado, que, en general, un depósito elevado de esta vitamina puede resultar tóxico para el hígado, por lo que se aconseja prudencia al suplementar a pacientes con alteración hepatobiliar. No obstante, no existe correlación entre la gravedad de la enfermedad hepática y el contenido de vitamina en hígado. La causa de que puedan existir niveles bajos de vitamina A en plasma pese a un depósito hepático abundante debe buscarse en una deficiencia de la proteína ligadora de retinol que actúa como transportadora. Existe riesgo de toxicidad por sobredosificación, desarrollándose síntomas de enfermedad hepática, anorexia, osteoporosis y vómitos. Algunos autores preconizan su asociación con  $\beta$ -caroteno (0,5-1 mg/Kg/día) por su potencial antioxidante.

**Vitamina D:** al diagnóstico (6) presentan déficit un 35%, pero evolutivamente se encuentran niveles disminuidos hasta en el 90% de pacientes (36). Entre sus causas se encuentran ingesta insuficiente, menor absorción, alteraciones en la hidroxilación hepática, disminución de la proteína transportadora y disminución de síntesis por menor exposición solar. Su deficiencia (25-OH vitamina D <75 mmol/L o <30 ng/mL) se correlaciona con la disminución de la densidad mineral ósea y complicaciones esqueléticas a largo plazo derivadas de la osteopenia/osteoporosis, y para prevenirlas se recomienda mantener unos niveles séricos en rango alto de la normalidad. También esta vitamina desempeña un papel importante en la regulación de otros sistemas del organismo, como la secreción de insulina, la función pulmonar, el estado nutricional y la inmunidad. Las guías actuales (12,13) recomiendan suplementar con 400-800 UI/día de vitamina D<sub>2</sub> (ergocalciferol) a los menores y mayores de 1 año respectivamente, mientras

que el tratamiento del déficit es de 12.000 UI una vez por semana para < 5 años y 50.000 UI una vez por semana en > 5 años, durante 8 semanas. Estudios recientes (37,38) demuestran que la suplementación actual y el tratamiento parecen insuficientes y se valora que deben revisarse, optimizando la dosis (1.000–2.000 UI/día en todos los pacientes, con aumento a 2.000–4.000 UI/día durante el invierno) y usando preferentemente la vitamina D<sub>3</sub> (colecalfiferol), que aumenta más los niveles y de forma más prolongada. La intoxicación es muy poco frecuente, pero aún así pueden darse casos de hipervitaminosis que puede conducir a hipercalcemia, nefrocalcinosis, etc.

**Vitamina E:** al diagnóstico existe déficit en un 38% de los casos (6). La vitamina E tiene múltiples funciones en el organismo, como mantener la estabilidad de membrana, prevenir la hemólisis y actuar como antioxidante. Su deficiencia puede producir alteración en la inmunidad y en casos de ser prolongada puede conducir a denigración neuromuscular, incluyendo ataxia, neuropatía o miopatía, fundamentalmente si coexiste con resección intestinal o enfermedad colestática. También provoca anemia hemolítica, degeneración retiniana o defectos cognitivos. Se ha descrito que los niños con niveles bajos evidencian retraso neurocognitivo y así se considera que es prioritario evitar la deprivación nutricional en el momento de crecimiento encefálico más rápido (39). Una función principal es la prevención y evitación del daño de las membranas celulares dadas sus características antioxidantes (efecto protector sobre la oxidación de las lipoproteínas y sobre la peroxidación lipídica). Esta función ha generado interés por la posibilidad de que altas dosis de esta vitamina podrían reducir la inflamación, refiriendo algún estudio una correlación inversa entre las exacerbaciones pulmonares y los niveles de vitamina (35), aunque la descripción de posibles efectos deletéreos obliga a ser prudentes con su uso (40). Para monitorizar niveles se utiliza la cuantificación de  $\alpha$ -tocoferol en sangre; sin embargo, los niveles bajos de lípidos pueden falsear los resultados y por ello sería más exacto utilizar el ratio  $\alpha$ -tocoferol/lípidos, aunque es menos accesible en la práctica diaria. El exceso de vitamina E, aunque infrecuente, puede exacerbar una coagulopatía asociada a la disfunción de vitamina K.

**Vitamina K:** a diferencia del resto, su déficit es raro al diagnóstico, pero lo real es que su existencia es subclínica (41) y se detectaría a través de niveles anormalmente elevados de la PIVKA II (proteína inducida en ausencia de vitamina K). Esta proteína aparece elevada en el 78% de las FQ con IPE y en los casos que cursan con enfermedad hepática (42). Su importancia en la coagulación es bien conocida, pero además tiene un papel protector en la inflamación y desempeña diversos roles en el mantenimiento de la salud ósea. La vitamina K<sub>1</sub> es un cofactor de la carboxilación de osteocalcina y su déficit induciría un defecto de la misma y una disminución de los marcadores de formación ósea (43). Aunque la alteración del tiempo de protrombina o el riesgo de sangrado son infrecuentes, pueden aparecer en pacientes con resección intestinal amplia, enfermedad hepática y en aquellos que han recibido antibioterapia prolongada al suprimir la flora sintetizadora de vitamina, así como ser una forma de presentación clínica de la enfermedad en lactantes (44) en forma de diátesis hemorrágica manifestada por hematomas y sangrado, que en ocasiones podrían constituir un cuadro de graves consecuencias, como la hemorragia intracraneal.

Los protocolos actuales (12,13,18) recomiendan incluir desde el diagnóstico de FQ la cuantificación periódica de vitaminas con el fin de evitar déficits o detectarlos lo antes posible. Respecto a la suplementación, existen consensos (Tabla 4) y, aunque los niveles sean normales, todos los pacientes con IPE precisan aporte de vitaminas A, D y E. Sin embargo, recientemente se están proponiendo diversas modificaciones, y así se cuestiona si sería preciso administrar vitaminas A y E a los enfermos con suficiencia pancreática, ya que el incremento del estrés oxidativo en el daño pulmonar contribuye a la enfermedad pulmonar crónica en la FQ (35) y se ha visto que los niveles disminuidos de dichas vitaminas se asocian con incremento de las exacerbaciones pulmonares. Además, se propone suplementar con vitamina E a todos los pacientes, insuficientes o no, debido a su efecto protector antioxidante. Lo mismo ocurre con la vitamina D para prevenir la osteopenia/osteoporosis y con la vitamina K (43) por su papel en el desarrollo de estas alteraciones, ya que un estado subóptimo de dichas vitaminas puede ser el factor clave causante del bajo estado del hueso por la edad (45). Varios estudios confirman en algunos casos niveles bajos de vitamina D pese a la suplementación rutinaria, interviniendo diversos factores como la edad del enfermo o estación del año (37,38), lo que hace plantearse que quizás la dosis considerada adecuada hasta ahora no sea suficiente y

que se requieran otras más elevadas o la utilización de diferentes metabolitos de la vitamina D (46) e incluso otras medidas (fototerapia, etc.). Existe la obligación de suplementar con vitamina K en casos de resección intestinal, hepatopatía, antibioterapia prolongada, sangrados e IPE no controlada.

Como ocurre con la TSE, también en los últimos años se ha trabajado en formas nuevas de presentación de los preparados vitamínicos con el fin de optimizar los resultados, y así se dispone de vitamina E en forma hidrosoluble (47), que aumenta la biodisponibilidad del fármaco y conduce a un incremento de absorción de  $\gamma$ -tocoferol. Además, existen fórmulas que aportan todas las vitaminas (48), lo que supone una ventaja frente a la administración clásica, ya que se facilita la misma al disminuir la ingesta del número de cápsulas (1 frente a varias), además de mejorar la absorción, alcanzar niveles elevados de antioxidantes y tener también añadido zinc. En las últimas revisiones Cochrane sobre la suplementación de vitaminas y antioxidantes (49-51) se valoran diferentes aspectos: reducción de la deficiencia, mejora de la salud general y respiratoria, frecuencia de toxicidad, etc., concluyendo que no existe todavía suficiente evidencia y se aconseja continuar con las recomendaciones ya dadas en espera de nuevos estudios.

Tabla 4 Recomendaciones para la suplementación vitamínica

Consenso Americano				
	Vit. A (UI)	Vit. E (UI)	Vit. D (UI)	Vit. K (mg)
0-12 meses	1.500	40-50	400	0,3- 0,5
1-3 años	5.000	80-150	400-800	0,3- 0,5
4-8 años	5.000-1.0000	100-200	400-800	0,3- 0,5
> 8 años	10.000	200-400	400-800	0,3- 0,5
Consenso Europeo				
	Suplementación en	Dosis	Control	
Vitamina A	IPE	4.000-10.000 UI/día	Nivel sérico (retinol)	
Vitamina D	IPE y baja exposición solar	400-800 UI/día	Nivel sérico (25-OH-vitamina D)	
Vitamina E	Todos los pacientes	100-400 UI/día	Nivel sérico ( $\alpha$ -tocoferol)	
Vitamina K	IPE	1 mg/día	Índice protrombina	
	Colestasis	a	y	
	Antibioterapia prolongada	10 mg/semana	PIVKA II	
	Resección intestinal			

## ÁCIDOS GRASOS ESENCIALES

En la FQ existe una deficiencia en AGE, habiéndose reportado alteración en su perfil, especialmente disminución de ácido linoleico (LA) y ácido docosahexaenoico (DHA), a la vez que un aumento de ácido araquidónico (AA), encontrándose niveles anómalos en suero, plasma y en las membranas celulares de las células sanguíneas. Estas alteraciones no solo se deben a ingesta insuficiente o malabsorción (se ha documentado también déficit en pacientes con buen estado nutricional y suficiencia pancreática), sino que también está implicada una disfunción del gen *CFTR* con intervención en la fisiopatología de la propia enfermedad, y así se ha evidenciado que las anomalías son más acusadas en pacientes con fenotipos graves (genotipo grave y presencia de enfermedad hepática). Se ha visto que la conversión del ácido  $\alpha$ -linoleico (LNA) en AA se realiza aproximadamente 3 veces más rápidamente en pacientes con FQ que en controles. Los experimentos realizados indican que la ingesta de mucha grasa de forma indiscriminada se traduce en aparición de mucho LNA y, por tanto, exceso de AA y bajos niveles de DHA. Ante estos resultados, cabe pensar que el AA es proinflamatorio y que la mayor ingesta de DHA, frente a otras grasas tipo LNA, no supondría tanto aumento de AA y, por tanto, disminuiría el efecto inflamatorio. Así pues, la suplementación dietética sería una forma de modular la respuesta proinflamatoria. Pese a conocer la existencia de estas alteraciones desde hace bastantes años, el tema recobró interés a raíz de los trabajos de *Freedman y col.* (52), al referir una restitución de la morfología pancreática tras la suplementación con DHA en modelos de ratones con FQ. Desde entonces, se han realizado varios estudios (53) y algunos muestran que es posible modificar el perfil de los ácidos



grasos así como mejorar algunos parámetros clínicos, nutricionales, espirométricos e inflamatorios. No obstante, hoy en día todavía no existe consenso sobre su utilización, la dosis o el tiempo de administración, siendo necesarios más estudios para poder realizar recomendaciones basadas en la evidencia.

## BIBLIOGRAFÍA

- Durie PR, Forstner GG. Pathophysiology of the exocrine pancreas in cystic fibrosis. *J R Soc Med.* 1989;8(Suppl 16):2-10.
- Gaskin KJ. Cystic fibrosis. En: Kleinman RE, Goulet OJ, Mieli-Vergani G, Sanderson IR, Sherman PH, Schneider BI, eds. *Walker's Pediatric Gastrointestinal Disease.* Shelton: People's Medical Publishing House; 2008. p. 1227-39.
- Littlewood JM, Wolfe SP, Conway SP. Diagnosis and treatment of intestinal malabsorption in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2006;41(1):35-49.
- Bronstein MN, Sokol RJ, Abman SH, Chatfield BA, Hammond KB, Hambidge KM, et al. Pancreatic insufficiency, growth, and nutrition in infants identified by newborn screening as having cystic fibrosis. *J Pediatr.* 1992;120(4 Pt 1):533-40.
- Wenk KS, Higgins KB, Greer KE. Cystic fibrosis presenting with dermatitis. *Arch Dermatol.* 2010;146(2):171-4.
- Sokol RJ, Reardon MC, Accurso FJ, Stall C, Narkewicz M, Abman SH, et al. Fat-soluble-vitamin status during the first year of life in infants with cystic fibrosis identified by screening of newborns. *Am J Clin Nutr.* 1989;50(5):1064-71.
- Borowitz D. Update on the evaluation of pancreatic exocrine status in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2005;11(6):524-7.
- Walkowiak J, Nousia-Arvanitakis S, Henker J, Stern M, Sinaasappel M, Dodge JA. Indirect pancreatic function tests in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;40(2):107-14.
- Borowitz D, Baker SS, Duffy L, Baker RD, Fitzpatrick L, Gyamfi J, et al. Use of fecal elastase-1 to classify pancreatic status in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2004;145(3):322-6.
- Herzog DC, Delvin EE, Albert C, Marcotte JE, Pelletier VA, Seidman EG. <sup>13</sup>C-labeled mixed triglyceride breath test (<sup>13</sup>C MTG-BT) in healthy children and children with cystic fibrosis (CF) under pancreatic enzyme replacement therapy (PERT): a pilot study. *Clin Biochem.* 2008;41(18):1489-92.
- Kalnins D, Durie PR, Pencharz P. Nutritional management of cystic fibrosis patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2007;10(3):348-54.
- Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, Wolfe S, Steinkamp G, Heijerman HG, et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cyst Fibros.* 2002;1(2):51-75.
- Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002;35(3):246-59.
- Aloulou A, Puccinelli D, Sarles J, Laugier R, Leblond Y, Carrière F. In vitro comparative study of three pancreatic enzyme preparations: dissolution profiles, active enzyme release and acid stability. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27(3):283-92.
- Löhr JM, Hummel FM, Pirlis KT, Steinkamp G, Körner A, Henniges F. Properties of different pancreatin preparations used in pancreatic exocrine insufficiency. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2009;21(9):1024-31.
- Baker SS, Borowitz D, Duffy L, Fitzpatrick L, Gyamfi J, Baker RD. Pancreatic enzyme therapy and clinical outcomes in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2005;146(2):189-93.
- Taylor JR, Gardner TB, Waljee AK, Dimagno MJ, Schoenfeld PS. Systematic review: efficacy and safety of pancreatic enzyme supplements for exocrine pancreatic insufficiency. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31(1):57-72.
- Cystic Fibrosis Foundation, Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M, Davis SD, Saba-dosa KA, et al. Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2009;155(6 Suppl):S73-93.
- Trapnell BC, Maguiness K, Graff GR, Boyd D, Beckmann K, Caras S. Efficacy and safety of Creon 24,000 in subjects with exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2009;8(6):370-7.
- Munck A, Duhamel JF, Lamireau T, Le Luyer B, Le Tallec C, Bellon G, et al. Pancreatic enzyme replacement therapy for young cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros.* 2009;8(1):14-8.
- Borowitz D, Goss CH, Limauro S, Konstan MW, Blake K, Casey S, et al. Study of a novel pancreatic enzyme replacement therapy in pancreatic insufficient subjects with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2006;149(5):658-662.
- Brady MS, Garson JL, Krug SK, Kaul A, Rickard KA, Caffrey HH, et al. An enteric-coated high-buffered pancrelipase reduces steatorrhea in patients with cystic fibrosis: a prospective, randomized study. *J Am Diet Assoc.* 2006;106(8):1181-6.
- Lenoir G, Dubray C, Hubert D, Chiron R, Philipper P, Sarles J. Phase II study in young CF adults with the recombinant acid lipase Merispase®. *J Cyst Fibros.* 2008;7 (Suppl 2): S29.
- Borowitz D, Durie PR, Clarke LL, Werlin SL, Taylor CJ, Semler J, et al. Gastrointestinal outcomes and confounders in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;41(3):273-85.
- Wouthuyzen-Bakker M, Bodewes FA, Verkade HJ. Persistent fat malabsorption in cystic fibrosis; lessons from patients and mice. *J Cyst Fibros.* 2011;10(3):150-8.
- Bruzzese E, Raia V, Spagnuolo MI, Volpicelli M, De Marco G, Maiuri L, et al. Effect of Lactobacillus GG supplementation on pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis: a pilot study. *Clin Nutr.* 2007;26(3):322-8.
- Infante D, Redecillas S, Torrent A, Segarra O, Maldonado M, Gartner S, et al. Optimización de la función intestinal en pacientes con fibrosis quística mediante la administración de probióticos. *An Pediatr (Barc).* 2008;69(6):501-5.
- De Lisle RC, Roach E, Jansson K. Effects of laxative and N-acetylcysteine on mucus accumulation, bacterial load, transit, and inflammation in the cystic fibrosis mouse small intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2007;293(3):G577-84.
- Van Biervliet S, Vande Velde S, Van Biervliet JP, Robberecht E. The effect of zinc supplements in cystic fibrosis patients. *Ann Nutr Metab.* 2008;52(2):152-6.
- Abdulhamid I, Beck FW, Millard S, Chen X, Prasad A. Effect of zinc supplementation on respiratory tract infections in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2008;43(3):281-7.
- Carr SB, McBratney J. The role of vitamins in cystic fibrosis. *J R Soc Med.* 2000;93 Suppl 38:14-9.
- Madarasi A, Lugassi A, Greiner E, Holics K, Biró L, Mozsáry E. Antioxidant status in patients with cystic fibrosis. *Ann Nutr Metab.* 2000;44(5-6):207-11.
- Maqbool A, Stallings VA. Update on fat-soluble vitamins in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2008;14(6):574-81.
- Feranchak AP, Sontag MK, Wagener JS, Hammond KB, Accurso FJ, Sokol RJ. Prospective, long-term study of fat-soluble vitamin status in children with cystic fibrosis identified by newborn screen. *J Pediatr.* 1999;135(5):601-10.
- Hakim F, Kerem E, Rivlin J, Bentur L, Stankiewicz H, Bdolach-Abram T, et al. Vitamins A and E and pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;45(3):347-53.
- Neville LA, Ranganathan SC. Vitamin D in infants with cystic fibrosis diagnosed by newborn screening. *J Paediatr Child Health.* 2009;45(1-2):36-41.
- Green D, Carson K, Leonard A, Davis JE, Rosenstein B, Zeitlin P, et al. Current treatment recommendations for correcting vitamin D deficiency in pediatric patients with cystic fibrosis are inadequate. *J Pediatr.* 2008;153(4):554-9.
- Rovner AJ, Stallings VA, Schall JI, Leonard MB, Zemel BS. Vitamin D insufficiency in children, adolescents, and young adults with cystic fibrosis despite routine oral supplementation. *Am J Clin Nutr.* 2007;86(6):1694-9.
- Koscik RL, Lai HJ, Laxova A, Zaremba KM, Kosorok MR, Douglas JA, et al. Preventing early, prolonged vitamin E deficiency: an opportunity for better cognitive outcomes via early diagnosis through neonatal screening. *J Pediatr.* 2005;147(3 Suppl):S51-6.
- Miller ER 3rd, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med.* 2005;142(1):37-46.
- Dougherty KA, Schall JI, Stallings VA. sub-optimal vitamin K status despite supplementation in children and young adults with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr.* 2010;92(3):660-7.

42. Rashid M, Durie P, Andrew M, Kalnins D, Shin J, Corey M, et al. Prevalence of vitamin K deficiency in cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr.* 1999;70(3):378-82.
43. Nicolaidou P, Stavrinadis I, Loukou I, Papadopoulou A, Georgouli H, Douros K, et al. The effect of vitamin K supplementation on biochemical markers of bone formation in children and adolescents with cystic fibrosis. *Eur J Pediatr.* 2006;165(8):540-5.
44. Ngo B, Van Pelt K, Labarque V, Van De Casseye W, Penders J. Late vitamin K deficiency bleeding leading to a diagnosis of cystic fibrosis: a case report. *Acta Clin Belg.* 2011;66(2):142-3.
45. Grey V, Atkinson S, Drury D, Casey L, Ferland G, Gundberg C, et al. Prevalence of low bone mass and deficiencies of vitamins D and K in pediatric patients with cystic fibrosis from 3 Canadian centers. *Pediatrics.* 2008;122(5):1014-20.
46. Sermet-Gaudelus I, Castanet M, Retsch-Bogart G, Aris RM. Update on cystic fibrosis-related bone disease: a special focus on children. *Paediatr Respir Rev.* 2009;10(3):134-42.
47. Papas K, Kalbfleisch J, Mohon R. Bioavailability of a novel, water-soluble vitamin E formulation in malabsorbing patients. *Dig Dis Sci.* 2007;52(2):347-52.
48. Sagel SD, Sontag MK, Anthony MM, Emmett P, Papas KA. Effect of an antioxidant-rich multivitamin supplement in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2011;10(1):31-6.
49. Shamseer L, Adams D, Brown N, Johnson JA, Vohra S. Antioxidant micronutrients for lung disease in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(12):CD007020.
50. Jagannath VA, Fedorowicz Z, Thaker V, Chang AB. Vitamin K supplementation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(1):CD008482.
51. Ferguson JH, Chang AB. Vitamin D supplementation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(4):CD007298.
52. Freedman SD, Blanco PG, Zaman MM, Shea JC, Ollero M, Hopper IK, et al. Association of cystic fibrosis with abnormalities in fatty acid metabolism. *N Engl J Med.* 2004;350(6):560-9.
53. Oliveira G, Oliveira C, Acosta E, Espíldora F, Garrido-Sánchez L, García-Escobar E, et al. La suplementación con ácidos grasos mejora parámetros respiratorios, inflamatorios y nutricionales en adultos con fibrosis quística. *Arch Bronconeumol.* 2010;46(2):70-7.



## Capítulo 26

# ENFERMEDAD HEPÁTICA

### M<sup>a</sup> Dolores García Novo

Sección de Gastroenterología y Nutrición. Unidad de Fibrosis Quística  
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid

### Rosa Ana Muñoz Codoceo

Sección de Gastroenterología y Nutrición. Unidad de Fibrosis Quística  
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid

## INTRODUCCIÓN

La afectación hepática asociada a la Fibrosis Quística (FQ) se conoce desde las primeras descripciones de esta enfermedad por *Andersen*. Debido al incremento de supervivencia de estos enfermos (mediana de supervivencia actualmente en torno a los 40 años), la afectación hepática asociada a FQ (EHAFQ) y las complicaciones hepatobiliares han cobrado un gran interés, por el impacto que tienen sobre la calidad de vida y la supervivencia (1,2).

La lesión característica consiste en obstrucción de los canaliculos biliares por material amorfo eosinófilo, acompañado de grados variables de proliferación canalicular, infiltrado inflamatorio y fibrosis localizada en los espacios periportales (Fig. 1). Esta lesión, inicialmente de distribución focal, recibió el nombre de cirrosis biliar focal por *Farber*, término que actualmente se considera inadecuado y se sustituye por el de fibrosis biliar focal (FBF). Las lesiones en algunos enfermos confluyen originando una cirrosis multilobulillar.

La afectación hepática es muy frecuente en series necrópsicas; sin embargo, el desarrollo de cirrosis multilobulillar ocurre en un 5-7% de los enfermos. La hepatopatía cursa en la mayoría de los casos con ausencia de síntomas clínicos, incluso en ocasiones con pruebas bioquímicas de función hepáticas normales (3-6). Después de las complicaciones respiratorias, la afectación hepática es la segunda causa de muerte, lo cual acontece en el 2,3% de todas las causas de mortalidad en la FQ (7).

## INCIDENCIA Y PREVALENCIA

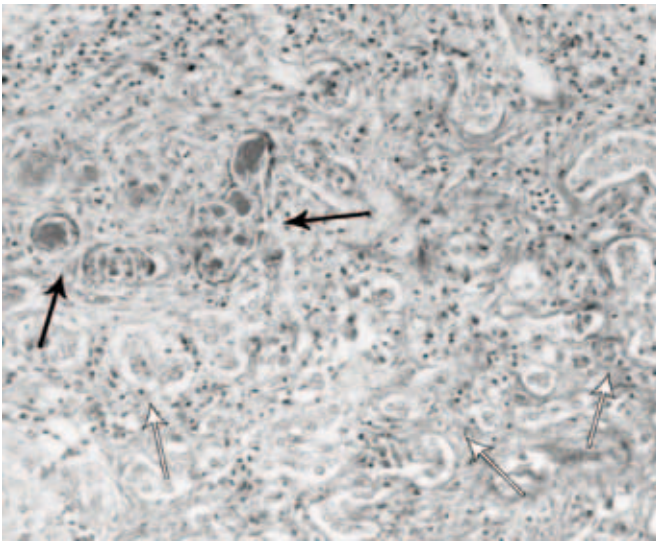
La EHAFQ es una complicación que se inicia en la infancia, alcanza un pico máximo de incidencia en la adolescencia, decrece con la edad y raramente aparece después de los 18 años, como se demuestra en diversos estudios (8,9).

Las series clínicas refieren una amplia variabilidad de la afectación hepática, debido a que no existe una prueba específica y sensible de diagnóstico. Por esta razón, las frecuencias descritas se deben tomar como estimaciones, ya que dependen de la edad de la población estudiada y de la metodología usada para su detección (Tabla 1).

Tabla 1 Manifestaciones específicas relacionadas con la EHAFAQ

EHAFAQ	
Elevación asintomática de las pruebas de función hepática	10-46%
Hepatomegalia	30%
Colestasis neonatal	2-38%
Esteatosis hepática	20-60%
Fibrosis biliar focal	11-70%
Cirrosis biliar multilobulillar	5-15%
Colelitiasis	1-27%
Microvesícula	30%
Colangitis esclerosante	<1%
Estenosis colédoco	2%

FIGURA 1



**Fibrosis biliar focal.** Imagen de espacio porta que muestra los cambios característicos, con conductos proliferados (flechas blancas) que contienen material denso (flechas negras), fibrosis e infiltración inflamatoria.

La mayoría de los estudios son retrospectivos o transversales y se basan en hallazgos clínicos como hepatomegalia, esplenomegalia o signos de hipertensión portal, alteraciones de los enzimas hepáticos, o alteraciones de la estructura hepática valorada mediante ultrasonografía. La biopsia hepática, prueba de oro de las hepatopatías crónicas, no suele formar parte habitual del diagnóstico debido a la naturaleza parcheada de las lesiones, durante muchos años. De los escasos estudios prospectivos realizados, *Colombo*, en una cohorte de 189 pacientes con FQ seguidos durante 10 años, reporta hepatomegalia en el 30%, elevación de los enzimas hepáticos en el 17% y esplenomegalia en el 5,6%. En el 17% de los pacientes coexistía hepatomegalia, alteraciones en la ecografía hepática y/o de los enzimas hepáticos (3,5,7). *Lindblad* (9), en una cohorte de pacientes con FQ seguidos durante 15 años, describe alteración de los enzimas hepáticos en el 25% de los niños mayores de 4 años, y cirrosis o fibrosis avanzada, confirmada por biopsia en el 10%; la hepatopatía con enfermedad clínica evidente estaba presente en el 4%. En una revisión realizada en 4 hospitales de la

Comunidad de Madrid, con un total de 385 pacientes, se constató, con los criterios de *Colombo*, una frecuencia de afectación hepática del 20,1%. La edad media de presentación de la enfermedad fue de 7,2 años. La FBF apareció en un 5-15% de los casos y la prevalencia de cirrosis con hipertensión portal (HP) fue del 8% (datos no publicados).

Los estudios prospectivos combinando pruebas bioquímicas y de imagen, con una buena exploración clínica y realización de biopsia hepática dan una incidencia de afectación hepática del 28 al 37%. La frecuencia de cirrosis multilobulillar es del 5-10% (8). Todos los estudios coinciden en una ligera preponderancia de varones, en la aparición durante la infancia y que la hepatopatía ocurre fundamentalmente en enfermos con mutaciones graves que se asocian a insuficiencia pancreática. El íleo meconial se considera por la mayoría de los autores como un factor de riesgo para el desarrollo de cirrosis, hecho no confirmado en todas las series (9).

## PATOGENESIS

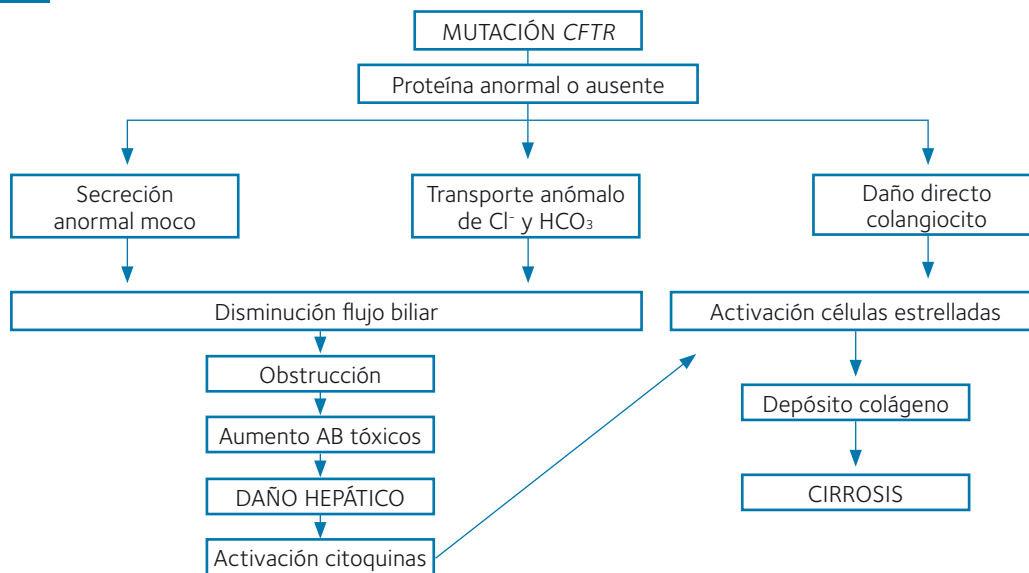
### DEFECTO GENÉTICO EN EL EPITELIO BILIAR

La patogenia de la enfermedad hepática no está totalmente aclarada. La CFTR se expresa en la membrana apical de los canalículos biliares del hígado, intra y extrahepáticos y de la vesícula biliar, no detectándose en el hepatocito, por lo que la FQ constituye la única enfermedad congénita hereditaria donde el defecto primario reside en la célula ductal. La función de CFTR en el epitelio del conducto biliar es actuar como un canal de cloro de baja conductancia regulado por el AMPc. El potencial negativo que ejerce el cloro arrastra sodio y agua, fluidificando la bilis. Además, CFTR regula otras cadenas iónicas, como la de  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ . El mal funcionamiento o ausencia de CFTR en el conducto biliar produce alteración de la secreción biliar, que se acumula en el árbol biliar y produce obstrucción (6).

Además del defecto genético que altera la secreción de cloro y bicarbonato y se acompaña de una hiperabsorción de sodio, otros factores contribuyen al aumento de viscosidad de la bilis. Entre ellos destacan el aumento de los ácidos biliares glicoconjugados que tienden a precipitar y además estimulan, directamente y/o por la activación de citoquinas, a la célula diana de la fibrosis hepática (célula estrellada), y las alteraciones de la mucina con aumento del condroitin sulfato que se ha comprobado en estudios *in vitro* que aumenta la viscosidad biliar (10-12).

Según Sokol y Durie (13), la lesión hepática se produciría por la obstrucción de la bilis y secundariamente por la retención de los ácidos biliares hidrofóbicos, que producirían lesión hepatocitaria, al igual que ocurre en otras colestasis. La lesión directa del colangiolo y la lesión secundaria del hepatocito producirían liberación de citoquinas, factores de crecimiento y productos de peroxidación lipídica que conduciría a la activación de las células estrelladas o de Ito, que están implicadas en el proceso de fibrogenesis hepática (Fig. 2).

FIGURA 2



Fisiopatología de la lesión hepática. AB: ácidos biliares.

### PATOGENIA DE LA FIBROSIS HEPÁTICA

Las células componentes del hígado son de seis tipos diferentes: hepatocito, células epiteliales de los conductos biliares (colangiocitos), células de Kupffer, células estrelladas hepáticas (que son células mesenquimatosas perivasculares), endotelio sinusoidal y las células de pit (hoyo). El espacio de Disse separa el epitelio del endotelio sinusoidal.

Contiene una membrana basal como matriz compuesta de colágeno no fibrilar tipos IV, VI y XIV, conocida como matriz extracelular. Esta matriz extracelular subendotelial es crítica para mantener las fracciones diferenciadas de las células hepáticas residentes (hepatocito, células estrelladas y endoteliales). Su degradación en el daño precoz deteriora a todas las células vecinas. Las células de Ito o células estrelladas son las causantes principales de la fibrosis y cicatrices hepáticas. Se distribuyen a lo largo de todo el lóbulo hepático. Representan un tercio del componente celular no parenquimatoso y aproximadamente un 15% del número total de células residentes. Son células perisinusoidales interpuestas en el espacio de Disse, entre las células endoteliales sinusoidales, células de Kupffer y hepatocitos residentes, muy próximos a los nervios hepáticos, por lo que pueden ser responsables de la estimulación neural, de la contractibilidad o del metabolismo celular. Por su localización perisinusoidal son tejidos específicos periústicos, con potencial para regular el flujo sanguíneo hepático. Almacenan vitamina A en el citoplasma en forma de gotas de retinil éster y proteína ácida fibrilar glial. La fluorescencia que emite esta sustancia se utiliza para identificar estas células en el hígado (4,14).

Las células estrelladas al ser activadas se transforman en las principales productoras de matriz extracelular hepática, sintetizando colágeno tipo I y II (9). Estas células al activarse se transforman en miofibroblastos. Este proceso involucra cambios en la morfología de la célula y expresión del gen, que se caracteriza por una pérdida gradual del ácido retinoico que contienen, y la activación de la síntesis de una gran cantidad de componentes de la matriz extracelular. Al ser activadas, las células estrelladas quiescentes se transforman en células proliferativas, altamente fibrogénicas, que son los miofibroblastos contráctiles que contienen una reducida cantidad de vitamina A. Son las responsables de la fibrosis hepática y del desarrollo de cirrosis. Se acumulan en las áreas hepáticas dañadas, atraen a moléculas de adhesión y secretan citoquinas proinflamatorias con propiedades de quimorreagentes hacia los glóbulos blancos. Existen otros factores que intervienen también en la dirección de este proceso, como los factores de crecimiento, sustancias oxidantes, estímulos adicionales producidos por el hepatocito dañado, estímulos del epitelio del conducto biliar y de las células de Kupffer u otras células inflamatorias. Estas células también sintetizan y liberan decenas de productos secretores entre los que se incluyen: TGF $\beta$  (factor de crecimiento transformante beta), endotelinas, óxido nítrico (NO), factor de crecimiento de la insulina, matriz metaloproteínasa 2, sus inhibidores, que degradan el colágeno (TIMPS) y la fibronectina celular (15) (Fig. 2).

## GENÉTICA DE LA AFECTACIÓN HEPÁTICA

La correlación entre genotipo y fenotipo es clara para la presencia de insuficiencia pancreática exocrina, mientras que no es tan útil para el grado de afectación pulmonar ni hepática.

No se conoce por qué solo algunos enfermos desarrollan la enfermedad hepática y otros con el mismo genotipo no la presentan. Tampoco se ha observado ninguna mutación específica del gen *CFTR* que se asocie a enfermedad hepática. Las manifestaciones hepatobiliares se producen, casi exclusivamente, en los enfermos con mutaciones graves, de clase I-III, que afectan a la síntesis, procesamiento o regulación de *CFTR*, y cursan con insuficiencia pancreática; pero no hay ninguna relación clara de fenotipo EHA/Q con mutaciones específicas de *CFTR*. Por lo tanto, el genotipo no predice qué enfermos van a tener probabilidades de desarrollar manifestaciones hepatobiliares.

La gran variabilidad en la gravedad de la lesión hepática con igual genotipo va a favor de que otros genes modificadores intervengan en su desarrollo (16). Algunos trabajos recientes muestran la asociación de determinados polimorfismos en los genes que regulan la inflamación, el factor de fibrosis o el estrés oxidativo, como la alfa-1-antiproteasa, la glutatión-S-transferasa (GSTP1) y la lectina transportadora de manosa (MBL2), que, de modo aislado o asociadas, aumentan significativamente el riesgo de desarrollar dicha afección, habiéndose asociado con enfermedad grave. En un estudio multicéntrico realizado en Estados Unidos y Canadá se ha concluido que el gen *alfa-antiproteasa* (alelo Z) supone un riesgo cinco veces mayor de desarrollar una enfermedad hepática con HP. En otro estudio realizado en Italia se señala el haplotipo MBL2 y el ABCB4 como moduladores del riesgo de enfermedad (16-18).

## MANIFESTACIONES DE LA LESIÓN HEPÁTICA

El tipo histológico de lesión hepática observada en la FQ varía con la edad. En el período neonatal se observa obstrucción de la luz de los canalículos biliares por material eosinofílico, en las regiones periportales, acompañado de diversas células inflamatorias. En el niño más mayor predomina la fibrosis biliar focal (FBF) de forma parcheada, con zonas hepáticas indemnes. Estas lesiones pueden progresar y confluir unas con otras hasta formar la cirrosis multilobulillar. A menudo se observan cambios menos graves con fibrosis periportal, proliferación ductular e inflamación de los espacios porta. La esteatosis hepática es otro tipo de lesión frecuentemente observada tanto de forma aislada como acompañando a las lesiones anteriores (3,5,15).

### COLESTASIS NEONATAL

Existe en un 2%, habitualmente asociada a íleo meconial. Estos casos cursan con ictericia, con aumento de bilirrubina directa, acolia, coluria y hepatomegalia. En ocasiones, el cuadro es tan intenso que obliga a descartar atresia de vías biliares. La colestasis se resuelve con el tiempo, dejando grados variables de fibrosis hepática.

### ESTEATOSIS HEPÁTICA

Se caracteriza por hepatomegalia con hígado blando y sin signos de hipertensión portal. La ecografía hepática muestra un aumento difuso de la ecogenicidad. Se asocia a la malnutrición grave, aunque también la pueden presentar pacientes bien nutridos. Su etiología parece ser multifactorial por deficiencias de ácidos grasos esenciales, de factores antioxidantes y carnitina, alteración de las lipoproteínas, e incremento de citoquinas, principalmente de factor de necrosis tumoral (TNF). No se conoce si en la FQ la esteatosis puede condicionar la evolución a cirrosis.

### HEPATOMEGALIA ASINTOMÁTICA

Esta forma de presentación es la más frecuente en la pubertad y edad escolar. La hepatomegalia presenta aumento de la consistencia y frecuentemente va acompañada de esplenomegalia.

### COLELITIASIS

Cursa en general de forma asintomática, aunque en ocasiones se observan los signos típicos de dolor en cuadrante derecho que se irradia a hombro y escápula, con vómitos y náuseas que empeoran con la comida. El diagnóstico es fácil mediante ecografía. La existencia de fiebre obliga a descartar colecistitis.

### HIPERTENSIÓN PORTAL

La cirrosis multilobulillar representa el estadio más avanzado de la lesión hepática. En esta situación, la esplenomegalia es evidente. Los síntomas de anemia inexplicada, vómitos hemáticos o melenas son muy sugestivos de varices esofágicas. La ascitis, encefalopatía y alteraciones de la coagulación se observan en la fase de cirrosis descompensada y fallo hepático. Esta situación es una indicación absoluta de trasplante hepático.

## MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Debido a la variabilidad clínica es difícil establecer unos criterios diagnósticos que definan esta enfermedad. Los más aceptados son los propuestos por *Colombo* en su estudio prospectivo de 177 pacientes publicado en 2002 (3) (Tabla 2).



Tabla 2 Criterios diagnósticos de EHAFAQ

Dos de los siguientes hallazgos en al menos dos visitas consecutivas en el período de un año	
1	Hepatomegalia clínica (>2 cm r.c.d.) y confirmada por ecografía
2	Elevación de los enzimas hepáticos (x2 v.n.): AST, ALT y GGT
3	Alteración del patrón ecográfico. La esteatosis NO es criterio diagnóstico

r.c.d: reborde costal derecho. v.n.: valores normales de referencia según el laboratorio. Tomada de Ref. 3.

El diagnóstico se realiza mediante la combinación de los hallazgos clínicos (hepatomegalia o signos de disfunción hepática), analíticos (alteración de las enzimas y otras pruebas de función hepática) y de imagen (13).

## EXAMEN FÍSICO

En las revisiones trimestrales que se realizan a estos enfermos se debe incluir la palpación y percusión cuidadosa del hígado, el lóbulo derecho a nivel de la línea media clavicular y el izquierdo en región subxifoidea; el aumento del lóbulo izquierdo hepático es siempre patológico. Hay que valorar la consistencia hepática: blanda en caso de esteatosis y firme si existe fibrosis, así como la existencia de esplenomegalia, circulación colateral abdominal, ascitis, enrojecimiento de las palmas o *spiders*, propios de enfermedad hepática avanzada.

## PRUEBAS BIOQUÍMICAS DE FUNCIÓN HEPÁTICA

La realización seriada de los enzimas de necrobiosis alaninoaminotransferasa (ALT o GPT) y aspartatoaminotransferasa (AST o GOT) y de colestasis (gamma glutamil transpeptidasa (GGT), fosfatasa alcalina (FA)), permiten detectar enfermos con FQ con afectación hepática no evidente por la exploración. No obstante, la sensibilidad de los enzimas de necrobiosis es baja, pudiendo existir afectación hepática, incluso cirrosis, con transaminasas normales. Por otro lado, se han observado con frecuencia elevaciones transitorias de estos enzimas. La determinación de la glutatión-S-transferasa sérica es más predictiva de afectación hepática en la FQ. El estudio debe completarse con la determinación de la bilirrubina total y conjugada, actividad de la protrombina y albúmina sérica como pruebas de funcionalismo hepático, y el hemograma buscando signos de hiperesplenismo. La fracción hepática de la fosfatasa alcalina es un marcador sensible de colestasis en la FQ (14).

En todos los casos, es preciso descartar otras causas de enfermedades hepáticas, como hepatitis infecciosa (VHA, VHB, VHC, citomegalovirus, virus de Epstein Barr,...) o enfermedades metabólicas (deficiencia de  $\alpha$ 1-antitripsina, enfermedad de Wilson, hemocromatosis hereditaria y hepatitis autoinmune).

## BIOMARCADORES DE FIBROSIS HEPÁTICA

Otros métodos recientes son la determinación de los componentes séricos del remodelado de la matriz hepática en el laboratorio, para detectar los marcadores precoces de fibrosis hepática. Estos son: alfa-glutatión-S-transferasa A1 (GSTA), ácido hialurónico, colágeno VI, la proteína 3 de unión al factor de crecimiento parecido a la insulina (IGFBP3), los inhibidores de la metaloproteínasa de la matriz (TIMP-1), colágeno IV, prolil-hidroxilasas y metaloproteínasa MMP-2 (16-18).

## ESTUDIOS DE IMAGEN

### Ultrasonografía

La ecografía es el método más utilizado de valoración hepática y del árbol biliar, tanto como exploración inicial como para el seguimiento, debido a su fácil accesibilidad e inocuidad. La sensibilidad mejora con los nuevos equipos y en manos expertas. Es el método de elección para el estudio de la vesícula y para detectar la litiasis. La afectación de la vesícula biliar en la FQ está descrita en el 33% de los pacientes. Sus alteraciones más frecuentes son la vesícula pequeña, el barro biliar, y la litiasis, que pueden estar presentes en ausencia de enfermedad hepática (19-21).

El hígado puede mostrar un patrón de hiperecogenicidad difusa, indicativo de esteatosis, o heterogénea con zonas de aumento de la ecogenicidad periportal sugestiva de FBF, o bien presentar una distorsión mas grave de la ecogenicidad con nodulación y alteración de los bordes hepáticos en caso de cirrosis multinodular. En la ecografía se puede detectar también dilatación de la vía biliar intra y extrahepática y alteraciones del sistema venoso portal, mediante el estudio del diámetro de la porta y esplénica y la presencia de colaterales. *Williams et al.* han elaborado un sistema de puntuación hepática en base a la ecogenicidad, nodularidad del borde hepático y el aumento de la ecogenicidad periportal, que se correlaciona bien con los parámetros clínicos y bioquímicos y permite identificar tanto la cirrosis como la hepatopatía menos evolucionada (21,22) (Tabla 3).

**Tabla 3** Evaluación de la ultrasonografía

Puntos	1	2	3
Estructura (parénquima)	Normal	Irregular	Nodular
Ecogenicidad (fibrosis periportal)	Normal	Moderada	Grave
Borde hepático	Liso	Irregular	Lobulado
Puntuación	3 (Normal) >4 (Hepatopatía) 9 (Cirrosis)		

### Eco-doppler

A través de este estudio se valoran las alteraciones del patrón espectral de las venas suprahepáticas, el aumento de la porta, la disminución de la velocidad del flujo o la alteración del sentido del flujo portal, propios de fibrosis avanzada o hipertensión portal.

### Resonancia magnética

Técnica no invasiva ni radiante. Permite un estudio morfológico global del hígado y páncreas. Resulta muy útil para valorar pequeñas alteraciones de la vía biliar intra y extrahepática. Las dilataciones no uniformes de la vía biliar son sugestivas de colangitis. La colangiorenancia permite identificar lesiones hepáticas en el 50% de los pacientes sin afectación hepática conocida y en el 100% de los afectos. Tiene el inconveniente de la necesidad de sedación (15,19).

### BIOPSIA HEPÁTICA

Determina la existencia de esteatosis, la fibrosis y el grado de extensión, la lesión patognomónica de fibrosis biliar focal y la cirrosis. Es una prueba invasiva no admitida por todos los clínicos. Los detractores argumentan que, por la naturaleza parcheada de las lesiones, la muestra obtenida por biopsia percutánea puede caer en zona indemne, que la prueba no está exenta de complicaciones y, además, no se dispone de un tratamiento eficaz que frene la fibrogénesis. Frente a estos argumentos, otros clínicos opinan que es precisa para evaluar el grado de fibrosis o esteatosis y excluir otras causas de afectación hepática. En caso de realizarse, es aconsejable hacerla bajo control ecográfico para evitar un neumotórax al lesionar el lóbulo inferior derecho pulmonar y para dirigir la punción biopsia a las zonas afectas con el fin de mejorar la eficacia diagnóstica. El grupo de trabajo para el estudio de la afectación hepatobiliar de la *Cystic Fibrosis Foundation* aconseja que, para la detección precoz de la hepatopatía, se realice en las revisiones periódicas un examen clínico riguroso y se practiquen las pruebas hepáticas rutinarias. En caso de que estas estén elevadas 1,5 veces lo normal, se deben repetir a los 3-6 meses y practicar una ecografía. Si se demuestra una alteración persistente, valorar, en cada caso, la realización de la biopsia hepática u otra prueba diagnóstica de imagen (13).

### TRATAMIENTO

El tratamiento ideal sería el dirigido a prevenir la enfermedad, tratarla una vez establecida y tratar las complicaciones de la cirrosis. Desgraciadamente no disponemos en la actualidad de una terapia que inhiba la fibrogénesis hepática.

## MEDIDAS GENERALES DE PREVENCIÓN

El mantenimiento de un estado nutricional adecuado es fundamental para evitar la esteatosis. Si bien no son conocidas las causas exactas que la provocan, suele ir asociada a malnutrición. Para prevenirla debe conseguirse un aporte adecuado de calorías y principios inmediatos y evitar la deficiencia de ácidos grasos esenciales y vitaminas antioxidantes ( $\beta$  caroteno y  $\alpha$  tocoferol). Existen unas recomendaciones dietéticas sobre la nutrición de estos enfermos, según el grado de afectación pulmonar, coeficiente de absorción de grasas y de las vitaminas y oligoelementos (13). En caso de esteatosis en pacientes bien nutridos, habrá que valorar la ingesta de alcohol, diabetes o toxicidad por drogas.

La fisioterapia y ejercicio aeróbico, junto al tratamiento de la infección pulmonar, retrasan la aparición del *cor pulmonale* y la repercusión de la congestión hepática (10,19).

Los enfermos con factores de riesgo deberían ser correctamente vacunados contra la hepatitis B y A. La ingesta de alcohol debe ser desaconsejada.

## TERAPIA CON ÁCIDOS BILIARES

**Ácido ursodesoxicólico (AUDC).** El uso de este ácido en la FQ ha venido precedido de estudios previos en la cirrosis biliar primaria, en los que se ha demostrado que mejora los marcadores bioquímicos de función hepática de citolisis y necrobiosis, retrasando tanto la evolución de la enfermedad como la necesidad de trasplante hepático. Este ácido biliar débil formador de micelas, tiene un escaso poder detergente, por lo que está exento de citotoxicidad. A altas dosis interfiere en el íleon con la absorción de los ácidos biliares endógenos, con lo que llega a ser el ácido biliar predominante de la bilis (23,24). Mediante estudios *in vitro* se ha demostrado que previene la lesión hepatocitaria inducida por otros ácidos biliares. Aumenta el flujo biliar, promoviendo la secreción de bicarbonato. También aumenta el flujo de iones de cloro a través de canales de cloro dependientes de calcio. Otra acción del AUDC es la de ejercer un efecto inmunomodulador. Su eficacia ha sido evaluada en diversos ensayos clínicos y su uso demuestra que en la FQ disminuye, e incluso normaliza, los enzimas de necrobiosis y colestasis, aunque no evita la progresión a cirrosis (24-31).

Por estudios dosis-respuesta se ha encontrado que en la FQ la dosis más eficaz es de 20 mg/Kg/día en 2-3 dosis. A pesar de una revisión Cochrane en el año 2000 (24), donde no se recomienda su uso rutinario en FQ, se sigue tratando a estos enfermos con dicho ácido biliar que es bien tolerado, no costoso y tiene mínimos efectos secundarios, aunque sería necesaria la realización de ensayos clínicos controlados con objeto de evaluar a largo plazo si el AUDC administrado precozmente modifica la historia natural de la hepatopatía asociada a la FQ.

## HIPERTENSIÓN PORTAL

La hipertensión portal (HP) es una consecuencia de la cirrosis. La intensidad de los síntomas y signos variará dependiendo del desarrollo de colaterales. La hemorragia digestiva por varices es la complicación más frecuente de la cirrosis. El tratamiento es igual al aplicado a otras causas de hipertensión portal: proteger la vía respiratoria, mantener al paciente hemodinámicamente estable, y administrar plasma o plaquetas si existe alteración de la coagulación. Para inhibir el flujo esplácnico se utiliza octreótido i.v. La endoscopia debe realizarse, en el momento en que la situación del enfermo lo permita, para proceder a ligadura de las varices, idealmente por bandas, ya que la escleroterapia precisa de diversas sesiones y tiene más complicaciones (32). Otra complicación de la HP es la gastropatía hipertensiva. En esta situación se deben administrar bloqueantes de la secreción gástrica y advertir al paciente de que no puede tomar ácido acetil salicílico ni antiinflamatorios no esteroideos. La utilización de  $\beta$  bloqueantes como medida profiláctica del sangrado en la FQ no está aconsejada por el efecto broncoconstrictor. La persistencia de sangrado, en cualquiera de las situaciones anteriores, obliga a la colocación de *shunt* intrahe-

pático intrayugular (TIPS) o *shunt* quirúrgicos: espleno-renal o porto-sistémicos; estos últimos tienen el riesgo de encefalopatía y complican el trasplante hepático. La ascitis se trata con restricción de sal, diuréticos (espi-ronolactona y furosemida) y colocación de TIPS. Si se acompaña de signos de fracaso hepático constituye una indicación de trasplante. El desarrollo de la HP en enfermos con FQ generalmente se acompaña de un declive de la función pulmonar causada por la ascitis, *shunt* pulmonares, y elevada presión en cavidades derechas del corazón. Antes del desarrollo de un grave daño pulmonar y hepático, estos enfermos deben ser remitidos a un centro de trasplante especializado.

## TRASPLANTE HEPÁTICO

La cirrosis hepática puede afectar negativamente a la función respiratoria secundariamente al síndrome hepatopulmonar. Por esta razón, el enfoque tradicional en niños con FQ ha sido considerar el trasplante hepático ortotópico (OLT) temprano antes del deterioro grave de la función pulmonar (33,34). Aunque existen varios estudios sobre la supervivencia prolongada y mejora de la calidad de vida en enfermos con enfermedad hepática asociada a FQ después del OLT, hay más pruebas que sugieren que no existe ningún beneficio. Los análisis de los registros europeos de FQ y trasplante muestran que la decisión de esta intervención se basa en varios factores, generalmente antes del desarrollo de la etapa final de la hepatopatía (34). Los datos de los resultados indican que la tasa de supervivencia de los pacientes trasplantados después de un año oscila entre el 75% y el 100%. De acuerdo a un estudio reciente sobre los resultados después de trasplante combinado de pulmón e hígado, en general, las tasas de supervivencia a uno y cinco años fueron del 69% y 49%, respectivamente. Dadas las mejoras de las opciones terapéuticas para las complicaciones de la HP, el OLT podrá reservarse a los enfermos con FQ con características de insuficiencia hepática descompensada, antes de que la función pulmonar se deteriore. Existe un sistema de puntuación que sirve para orientar al clínico sobre el momento de enviar al enfermo a la Unidad de trasplante (34).

Actualmente, ni la diabetes, ni la malnutrición, ni la infección por *Burkholderia cepacia* son contraindicaciones. El tratamiento postoperatorio es similar al de otros receptores; el uso de altas dosis de corticoides y de algunos inmunosupresores de acción diabetógena empeoran la diabetes previa o la ponen en evidencia; además, por la malabsorción, la ciclosporina debe administrarse a dosis más altas de las habituales, y ambas situaciones comprometen, a plazo medio, la función renal. Esta es una razón por la que en algunas Unidades de trasplante, si existe diabetes o intolerancia a la glucosa asociada a FQ, se está empezando a realizar trasplante hepático-pancreático, preservando el páncreas nativo. Los escasos pacientes a los que se les ha realizado esta técnica demuestran que la inmunosupresión y las complicaciones son similares al trasplante hepático convencional, con la ventaja de disminuir o no precisar fermentos pancreáticos e insulina, al cabo de un tiempo del postrasplante (34,35).

## NUEVAS TERAPIAS

Se ha demostrado en un modelo murino con FQ y afectación hepática que el ácido docosahexaenoico (DHA) a dosis altas consiguió un claro efecto sobre la inflamación portal, aunque no mejoró la proliferación ductular, por lo que *Durie* propone que el DHA se considere como una intervención terapéutica en la hepatopatía asociada a FQ (26, 27,35).

## FUTURO

La identificación de los "genes modificadores" (16) podría facilitar la detección de los enfermos en riesgo de desarrollar la EHAfQ y ayudar a adaptar estrategias profilácticas y terapéuticas. Debe establecerse la dosis óptima de AUDC, el momento de iniciar el tratamiento y su impacto sobre la supervivencia en FQ (15), al igual que evaluar el efecto terapéutico del DHA. Nuevos agentes farmacológicos destinados a actuar sobre el defecto subyacente de CFTR están siendo evaluados en ensayos clínicos (26,36,37).

## RESUMEN

La FQ está asociada con una enfermedad hepática en casi el 30% de los enfermos. El espectro incluye colestasis neonatal, esteatosis hepática, cirrosis focal o multilobulillar. Estos últimos representan las secuelas fisiopatológicas de la pérdida de función del transportador CFTR, que altera la secreción de  $\text{Cl}^-$  y  $\text{HCO}_3^-$  de los colangiocitos y conduce a la obstrucción de los conductos biliares. No existen correlaciones genotipo-fenotipo. El diagnóstico necesita pruebas de imagen, como ultrasonido y resonancia magnética. En general, la EHAHQ se desarrolla durante las dos primeras décadas de vida y no progresa rápidamente. El trasplante de hígado se limita a los enfermos con complicaciones de HTP, insuficiencia hepática crónica y malnutrición, pero el resultado es mejor antes del deterioro de la función pulmonar. Actualmente, la afectación hepática asociada a FQ es la gran incógnita entre las complicaciones de la FQ por la falta de criterios diagnósticos, evolución silente, lesión histológica parcheada, inexactitud de las pruebas de laboratorio habituales y falta de tratamiento curativo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Quinton PM. Cystic fibrosis: impaired bicarbonate secretion and mucoviscidosis. *Lancet*. 2008;372(9636):415-7.
2. Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 2005;352(19):1992-2001.
3. Colombo C, Battezzati PM, Crosignani A, Morabito A, Costantini D, Padoan R, et al. Liver disease in cystic fibrosis: A prospective study on incidence, risk factors, and outcome. *Hepatology*. 2002;36(6):1374-82.
4. Colombo C, Battezzati PM. Liver involvement in cystic fibrosis: primary organ damage or innocent bystander? *J Hepatol*. 2004;41(6):1041-4.
5. Colombo C. Liver disease in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2007;13(6):529-36.
6. Mehta A. CFTR: more than just a chloride channel. *Pediatr Pulmonol*. 2005;39(4):292-8.
7. Corbett K, Kelleher S, Rowland M, Daly L, Drumm B, Canny G, et al. Cystic fibrosis-associated liver disease: a population-based study. *J Pediatr*. 2004;145(3):327-32.
8. Lamireau T, Monnerau S, Martin S, Marcotte JE, Winnock M, Alvarez F. Epidemiology of liver disease in cystic fibrosis: a longitudinal study. *J Hepatol*. 2004;41(6):920-5.
9. Lindblad A, Glaumann H, Strandvik B. Natural history of liver disease in cystic fibrosis. *Hepatology*. 1999;30(5):1151-8.
10. Akata D, Akhan O. Liver manifestations of cystic fibrosis. *Eur J Radiol*. 2007;61(1):11-7.
11. Beuers U, Hohenester S, de Buy Wenniger LJ, Kremer AE, Jansen PL, Elferink RP. The biliary HCO<sub>3</sub>: umbrella: a unifying hypothesis on pathogenetic and therapeutic aspects of fibrosing cholangiopathies. *Hepatology*. 2010;52(4):1489-96.
12. Minagawa N, Nagata J, Shibao K, Masyuk AI, Gomes DA, Rodrigues MA, et al. Cyclic AMP regulates bicarbonate secretion in cholangiocytes through release of ATP into bile. *Gastroenterology*. 2007;133(5):1592-602.
13. Sokol RJ, Durie PR. Recommendations for management of liver and biliary tract disease in cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Foundation Hepatobiliary Disease Consensus Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999;28 Suppl 1:S1-13.
14. Herrmann U, Dockter G, Lammert F. Cystic fibrosis-associated liver disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010;24(5):585-92.
15. Moyer K, Balistreri W. Hepatobiliary disease in patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2009;25(3):272-8.
16. Bartlett JR, Friedman KJ, Ling SC, Pace RG, Bell SC, Bourke B, et al. Genetic modifiers of liver disease in cystic fibrosis. *JAMA*. 2009;302(10):1076-83.
17. Freudenberg F, Broderick AL, Yu BB, Leonard MR, Glickman JN, Carey MC. Pathophysiological basis of liver disease in cystic fibrosis employing a DeltaF508 mouse model. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2008;294(6):G1411-20.
18. Barlett JR, Friedman KJ, Ling SC, Pace RG, Bourke B, Castlido G, et al. Genetic modifiers of liver disease in cystic fibrosis. *JAMA*. 2009;302(10):1076-83.
19. Hansen K, Horslen S. Metabolic liver disease in children. *Liver Transpl*. 2008;14(5):713-33.
20. Stewart L. The role of abdominal ultrasound in the diagnosis, staging and management of cystic fibrosis liver disease. *J R Soc Med*. 2005;98 Suppl 45:17-27.
21. Williams SG, Evanson JE, Barrett N, Hodson ME, Boulton JE, Westaby D. An ultrasound scoring system for the diagnosis of liver disease in cystic fibrosis. *J Hepatol*. 1995;22(5):513-21.
22. Williams SM, Goodman R, Thomson A, McHugh K, Lindsell DR. Ultrasound evaluation of liver disease in cystic fibrosis as part of an annual assessment clinic: a 9-year review. *Clin Radiol*. 2002;57(5):365-70.
23. Beuers U. Drug insight: Mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2006;3(6):318-28.
24. Cheng K, Ashby D, Smyth R. Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD000222.
25. Colombo C, Battezzati PM, Podda M, Bettinardi N, Giunta A. Ursodeoxycholic acid for liver disease associated with cystic fibrosis: a double-blind multicenter trial. The Italian Group for the Study of Ursodeoxycholic Acid in Cystic Fibrosis. *Hepatology*. 1996;23(6):1484-90.
26. Storey S, Wald G. Novel agents in cystic fibrosis. *Nat Rev Drug Discov*. 2008;7(7):555-6.
27. Beharry S, Ackerley C, Corey M, Kent G, Heng YM, Christensen H, et al. Long-term docosahexaenoic acid therapy in a congenic murine model of cystic fibrosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2007;292(3):G839-48.
28. Feigelson J, Anagnostopoulos C, Poquet M, Pecau Y, Munck A, Navarro J. Liver cirrhosis in cystic fibrosis--therapeutic implications and long term follow up. *Arch Dis Child*. 1993;68(5):653-7.
29. Fiorotto R, Spirli C, Fabris L, Cadamuro M, Okolicsanyi L, Strazzabosco M. Ursodeoxycholic acid stimulates cholangiocyte fluid secretion in mice via CFTR-dependent ATP secretion. *Gastroenterology*. 2007;133(5):1603-13.
30. Desmond CP, Wilson J, Bailey M, Clark D, Roberts SK. The benign course of liver disease in adults with cystic fibrosis and the effect of ursodeoxycholic acid. *Liver Int*. 2007;27(10):1402-8.
31. Paumgartner G, Beuers U. Mechanisms of action and therapeutic efficacy of ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease. *Clin Liver Dis*. 2004 Feb;8(1):67-81, vi.
32. Gooding I, Dondos V, Gyi KM, Hodson M, Westaby D. Variceal hemorrhage and cystic fibrosis: outcomes and implications for liver transplantation. *Liver Transpl*. 2005;11(12):1522-6.
33. Colombo C, Costantini D, Rocchi A, Romano G, Rossi G, Bianchi ML, et al. Effects of liver transplantation on the nutritional status of patients with cystic fibrosis. *Transpl Int*. 2005;18(2):246-55.

- 34.** Melzi ML, Kelly DA, Colombo C, Jara P, Manzanares J, Colledan M, et al. Liver transplant in cystic fibrosis: a poll among European centers. A study from the European Liver Transplant Registry. *Transpl Int.* 2006;19(9):726-31.
- 35.** Durie P, Baharri S, Philips J, Ackerley C. Controversies in the treatment of CF liver disease. S4.4. Cystic Fibrosis Conference. 2010.
- 36.** Castellani C, Cuppens H, Macek M Jr, Cassiman JJ, Kerem E, Durie P, Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J Cyst Fibros.* 2008;7(3):179-96.
- 37.** Kerem E, Hirawat S, Armoni S, Yaakov Y, Shoseyov D, Cohen M, et al. Effectiveness of PTC124 treatment of cystic fibrosis caused by nonsense mutations: a prospective phase II trial. *Lancet.* 2008;372(9640):719-27.

SECCIÓN VII  
Nutrición

## Capítulo 27

# FISIOPATOLOGÍA DE LA MALNUTRICIÓN

### Rosa A Lama More

Unidad de Nutrición Infantil y Enfermedades Metabólicas. Hospital Universitario Infantil La Paz. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid

### Ana Moráis López

Unidad de Nutrición Infantil y Enfermedades Metabólicas. Hospital Universitario Infantil La Paz. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid

La nutrición es un factor crítico en el manejo del niño con Fibrosis Quística (FQ), ya que el estado nutricional de los pacientes está directamente asociado con el grado de afectación pulmonar y con su propia supervivencia (1,2). Esta correlación entre estado nutricional y supervivencia continúa en la edad adulta y se hace particularmente aparente cuando el fracaso respiratorio terminal se asocia con caquexia (3).

## FISIOPATOLOGÍA DE LA DESNUTRICIÓN

Es necesario que se mantenga un balance energético-proteico adecuado durante la edad pediátrica para poder mantener una buena velocidad de crecimiento corporal y el desarrollo y crecimiento de los diferentes sistemas. El balance energético-proteico depende de que la ingesta de nutrientes cubra los requerimientos.

### REQUERIMIENTOS ENERGÉTICOS

Los requerimientos energéticos se definen como la cantidad de energía necesaria para compensar el gasto energético destinado a los diferentes procesos del sistema (4). La energía es requerida para mantener la composición corporal, mantener un correcto crecimiento y desarrollo y para realizar una actividad física necesaria y saludable a largo plazo.

El gasto energético total consta de 4 componentes (Tabla 1): gasto energético basal, gasto energético por actividad física, termogénesis inducida por la alimentación y gasto energético para el crecimiento.

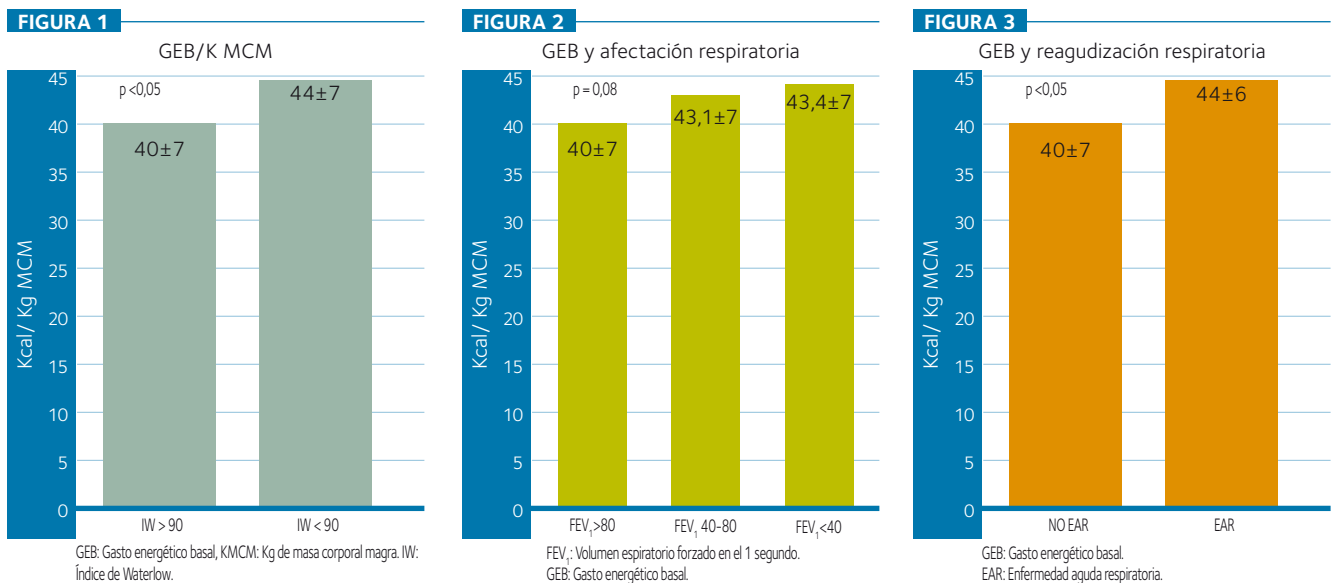
**Tabla 1** Componentes del gasto energético total

Gasto energético basal
Gasto energético por crecimiento
Termogénesis inducida por la dieta
Gasto por actividad física



**Gasto energético basal (GEB):** supone un 60-70% del gasto energético total. Se trata de la energía gastada en mantener las funciones vitales del organismo. Es el gasto que realiza el organismo en reposo, sin estrés físico ni psíquico, en un ambiente eutérmico (27°C-29°C) y en vigilia. En la práctica clínica se puede determinar mediante calorimetría indirecta, midiendo el oxígeno consumido y el dióxido de carbono producido. El gasto energético basal depende de la masa corporal magra; en los pacientes con FQ se ha demostrado una disminución de la masa corporal magra en relación con la gravedad de la enfermedad pulmonar (5,6). El GEB depende también de la edad, del sexo y está modulado por factores genéticos.

El gasto energético basal está aumentado en estos pacientes; en nuestra experiencia hemos objetivado este aumento en el grupo de pacientes con peor estado nutricional (Fig. 1) y con mayor afectación respiratoria (Fig. 2) (7), y en los momentos de reagudización de la afectación respiratoria (Fig. 3).



**Gasto energético por crecimiento:** incluye la energía necesaria para la síntesis de tejidos en crecimiento; es decir, se trata de una energía gastada. También incluye la energía depositada como constituyente de los tejidos, sobre todo grasa y proteína; esta energía no se gasta y no forma parte del gasto energético total, pero hay que contabilizarla como requerimiento. Los requerimientos totales para el crecimiento constituyen un 35% de los requerimientos diarios durante los 3 primeros meses de vida y descienden hasta el 5% hacia los 12 meses y al 3% durante el segundo año. Posteriormente, representan un 1-2% del gasto total hasta la adolescencia. En los pacientes con FQ con afectación del crecimiento, la propia malnutrición que pueden presentar con disminución de la masa corporal magra y la masa metabólicamente activa condiciona una disminución del gasto energético total.

**Gasto energético inducido por los alimentos:** representa las calorías consumidas en los procesos de digestión, absorción, transporte y metabolismo de los nutrientes. Incrementa el gasto diario en una cantidad aproximadamente equivalente al 10% del GEB.

**Gasto energético por actividad física:** durante toda la infancia, a partir del primer año de vida, el gasto energético por actividad física es el gasto más importante después del GEB. Este dato es de interés porque los pacientes con FQ en los que la afectación pulmonar es grave, o durante las reagudizaciones, la actividad física disminuye y, por tanto, aunque aumente el GEB, el gasto energético total no cambia. A pesar de ello, en esas fases se objetiva una pérdida de peso posiblemente secundaria a un aumento del gasto en relación con la intensidad de la inflamación.

Es conocido que la actividad física aeróbica mejora la función pulmonar en estos pacientes (8-10); la tolerancia al ejercicio se ha visto relacionada con la masa corporal magra. Este gasto por actividad, cuando se realice, debe ser incluido en el gasto energético total para conseguir el mantenimiento de una adecuada composición corporal. Con respecto al gasto por la actividad anaeróbica, es decir a la actividad sin ejercicio, ya está incluido en el gasto energético total. Cuando se ha analizado la capacidad muscular para esta actividad no se han encontrado diferencias con los individuos sanos (9).

## REQUERIMIENTOS PROTEICOS

Se trata de la ingesta mínima necesaria para compensar las pérdidas orgánicas de nitrógeno, mantener una composición corporal correcta y asegurar un adecuado crecimiento tisular (11). Al definir la ingesta recomendada también se deben tener en cuenta otros factores, como la digestibilidad y el valor biológico de las proteínas de la alimentación propia de cada edad. En los pacientes con FQ este apartado se relaciona estrechamente con el grado de maldigestión y malabsorción de nutrientes, por tanto las recomendaciones deben ser mayores a las recomendaciones del niño sano (12,13). En este punto debemos tener en cuenta que determinados aminoácidos que normalmente no son esenciales se convierten en esenciales cuando hay patología. En los pacientes con FQ serían esenciales la glutamina, la cisteína y la glicina para favorecer la síntesis de glutatión reducido (GSH) extracelular (14). Estos aminoácidos además son necesarios para la síntesis de proteínas reactantes de fase aguda. Los aminoácidos absorbidos y no utilizados no se depositan, sino que se metabolizan y excretan en forma de urea.

En caso de existir cirrosis biliar, la utilización metabólica de los aminoácidos ramificados supera a la utilización metabólica de los aminoácidos azufrados, consiguiéndose una mejor retención nitrogenada con su administración. En estos pacientes, igual que en otros pacientes con disfunción hepática, la cisteína también se convierte en esencial (15).

## NUTRIENTES E INFLAMACIÓN CRÓNICA

La enfermedad pulmonar que resulta del defecto en el transporte iónico a través de la membrana celular, como se ha mencionado en otros capítulos, condiciona la presencia de una respuesta inflamatoria local muy precoz, que se ha visto que es previa a la demostración de la colonización bacteriana (16). El líquido broncoalveolar presenta un marcado aumento de neutrófilos y de interleuquinas (IL) proinflamatorias, tales como el factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), IL-1b e IL-8 (17). El epitelio bronquial es capaz de sintetizar las IL-1 e IL-8, pero no sintetiza TNF- $\alpha$ , que es producido por los macrófagos alveolares activados y otros linfocitos (14). Cuando ocurre la agresión y las células dendríticas son estimuladas, es posible que se puedan activar 2 vías, la proinflamatoria y la antiinflamatoria, para desactivar y retirar el agente insultante. De este modo, el sistema intenta restablecer el estado homeostático basal. En los pacientes con FQ se ha podido demostrar la presencia de algunas proteínas antiinflamatorias, como la anexina A1 (AnxA1), cuyo objetivo es modular y frenar la activación de los polimorfonucleares (PMN), produciendo apoptosis de las mismas y aumentando la producción de IL-10, que es una interleuquina antiinflamatoria. La AnxA1 interfiere además en los procesos de interacción celular endotelio-neutrófilo en la microcirculación. Se ha reportado que el complejo CFTR y AnxA1 con S100A10 y fosfolipasa A2 sería regulatorio en la respuesta de las células epiteliales y de los PMN. Se ha visto experimentalmente que la ruptura de este complejo por alteración de la proteína CFTR lleva a un gran aumento en la producción de TNF- $\alpha$  (3) e interleuquinas proinflamatorias, porque desaparece el freno en la activación de los PMN. Esta afectación del complejo CFTR con AnxA1 podría justificar la aumentada activación de los PMN y la disminución de la apoptosis de dichas células en estos pacientes (18).

La proteína reguladora de la conductancia transmembrana (CFTR) en la FQ es una proteína que crea un canal de flujo de aniones orgánicos en la membrana celular y permeable al cloro y otros aniones orgánicos más grandes, tales como el GSH. El transporte anormal del GSH causado por la mutación del gen de la proteína CFTR causa una disminución del GSH extracelular, lo que significa la reducción del agente antioxidante hidrosoluble extracelular más importante. Cuando un antioxidante falla, el consumo de otros antioxidantes aumenta y, por tanto, los niveles de

los antioxidantes no enzimáticos, como el  $\alpha$ -tocoferol y el ascorbato, y los antioxidantes enzimáticos (glutatión peroxidasa, catalasa y superóxido dismutasa) están disminuidos, y se recuperan cuando se normalizan los niveles de GSH. La deficiencia de GSH también causa daño en muchos órganos, sobre todo el pulmón, hígado y páncreas, causando una afectación funcional en dichos órganos. La deficiencia de GSH produce un daño en la mucosa intestinal y una inflamación crónica del tracto gastrointestinal. La afectación del tracto condicionaría una malabsorción de nutrientes (19), con la consiguiente repercusión en el estado nutricional. *Smyth* (20) publicó un estudio para valorar la existencia de inflamación intestinal en 21 pacientes con FQ con insuficiencia pancreática y una media de edad de 8,5 años (1,6-14,5) sin otra patología abdominal concomitante, salvo la ocasionada por la enfermedad de base. Los resultados se compararon con un grupo control de 12 pacientes sanos sin patología abdominal. En los pacientes con FQ se evidenció un aumento de albúmina, IgG, IgM, IL-1 $\beta$ , IL-8, elastasa neutrofílica y proteína catiónica. No hubo diferencias significativas con las cifras de alfa-1-antitripsina ( $\alpha$ 1-AT) e IgA.

En 2004, *Bruzzese* (21) refirió que los pacientes afectados con FQ tienen un aumento significativo de dos marcadores inflamatorios: calprotectina fecal y óxido nítrico (ON) rectal.

El déficit de GSH condiciona también mayor peroxidación que causa a su vez mayor daño celular. Desde el punto de vista nutricional, el aporte de nutrientes que favorezcan el aumento de GSH pudiendo tener efectos positivos son la vitamina B6, el magnesio y el selenio.

## ALTERACIÓN EN LA UTILIZACIÓN DE NUTRIENTES

- Cuando un paciente tiene una buena terapéutica enzimática sustitutiva y existe una rápida pérdida de peso o declina la función pulmonar, puede significar una mala utilización metabólica de los nutrientes secundaria a una disminución en la secreción de la insulina y una disminución en la sensibilidad a la misma. Uno de los factores importantes en la defectuosa utilización de nutrientes es la alteración en la translocación de GLUT-4, que requiere una endocitosis normal. La endocitosis se ve alterada por un defecto de la proteína CFTR. Se ha postulado que el aumento de citoquinas y TNF- $\alpha$  condiciona también una disminución de la sensibilidad a la insulina (22).
- En caso de enfermedad hepática que termina con cirrosis biliar, se produce una malnutrición secundaria a la pérdida de nutrientes por la afectación biliar con déficit de vitaminas liposolubles.
- Las pérdidas energético proteicas pueden ser:
  - Secundarias a la insuficiencia pancreática, presente en el 85-90% de los pacientes. Repercute en el estado nutricional sobre todo antes del diagnóstico, ya que posteriormente un adecuado tratamiento de sustitución enzimática revierte la malabsorción (23,24).
  - Secundarias a la malabsorción de nutrientes ocasionada por el daño de la mucosa intestinal por reducción extracelular de GSH. La inflamación crónica del tracto gastrointestinal, demostrada por los niveles altos de calprotectina en heces en estos pacientes y por la presencia de interleuquinas proinflamatorias, condiciona mayor pérdida de nutrientes (23).
  - Pérdidas por el sudor: el aumento de sudoración permite una pérdida aumentada de nitrógeno, de minerales, oligoelementos y vitaminas hidrosolubles (24).

## APORTE DE NUTRIENTES

La ingesta debe cubrir los requerimientos energéticos y proteicos, aumentados debido a un mayor gasto energético, a la mala utilización de los nutrientes y a las pérdidas de los mismos a través del tracto gastrointestinal, del sudor, expectoración, etc.

Ha sido aceptado que la ingesta debe estar aumentada en estos pacientes y se ha recomendado un aporte del 125-130% de las recomendaciones en un niño sano. Sin embargo, cuando se analiza la ingesta de pacientes con FQ y se compara con la de los controles, ambas ingestas son semejantes (25). Por tanto, si tenemos en cuenta que estos pacientes tienen mayores requerimientos, una ingesta que no supere la normalidad no garantiza la cobertura para un buen crecimiento durante la edad pediátrica. Cuando se ha evidenciado una ingesta superior, se ha objetivado un mejor estado nutricional.

Sin embargo, en los pacientes con FQ la ingesta puede verse interferida por una serie de factores durante el curso de la enfermedad:

- La respuesta inflamatoria crónica, que además se ve aumentada con las exacerbaciones agudas de la enfermedad pulmonar. Las interleuquinas proinflamatorias y, sobre todo, el TNF- $\alpha$  condicionan una disminución del apetito, además de un aumento de requerimientos. No siempre se encuentra una asociación entre la ingesta y el nivel de citoquinas. En un estudio realizado en los pacientes con afectación respiratoria moderada la ingesta fue superior a los controles (25).
- La enfermedad pulmonar y las exacerbaciones producen además una sintomatología que favorece la disminución de la ingesta, como tos, disnea y náuseas.
- Las alteraciones motoras esofágicas secundarias a la enfermedad pulmonar con reflujo gastroesofágico también condicionan una disminución de la ingesta, con náuseas y dolor abdominal (Tabla 2).
- En estos pacientes es frecuente que se presenten alteraciones de conducta alimentaria (26), depresión, etc., que no favorecen una ingesta adecuada.

**Tabla 2** Factores relacionados con la hiporexia y disminución de la ingesta en la fibrosis quística

---

Reagudización pulmonar
Infección aguda
Síndrome de obstrucción intestinal distal
Estreñimiento
Vaciado gástrico enlentecido
Reflujo gastro-esofágico
Dolor o distensión abdominal en relación con malabsorción
Alteraciones gustativas o disconfort/dolor durante la ingesta secundarios a poliposis nasal o sinusitis
Factores psicológicos: ansiedad, depresión
Alteración de neurotransmisores asociados con el apetito

---

En algunos estudios se ha objetivado un aumento de los niveles de ghrelina y disminución de los de leptina en pacientes con FQ (27). No obstante, no parece clara la influencia de estos factores hormonales como causa de la hiporexia que algunos pacientes presentan, y los cambios en sus niveles plasmáticos son considerados más bien una consecuencia de la desnutrición en las fases avanzadas de la enfermedad.

En general, tras la instauración del tratamiento antibiótico y de la terapéutica enzimática de sustitución, con la realización de un soporte nutricional no todos los pacientes responden de la misma manera. *Shoff* (28) encuentra 2 tipos de pacientes, los respondedores y los no respondedores a una ingesta que supone un 130% de los aportes recomendados. La respuesta parece que se ha puesto en relación con la obtención de niveles normales de ácidos esenciales (29). El resultado fue más positivo para el aporte de ácido linoleico del 12% comparado con el aporte del 7%. Aportar ácido linoléico y normalizar los niveles de DHA consigue mejor respuesta nutricional que la pauta de un aporte energético adecuado.

## BALANCE ENERGÉTICO PROTEICO

Por lo anteriormente expuesto, es bastante frecuente que los niños con FQ presenten un balance energético-proteico negativo que no permita conseguir un crecimiento adecuado.

El balance energético-proteico persistentemente negativo condicionará un estado nutricional inadecuado para el buen desarrollo y maduración de los sistemas, con el consiguiente empeoramiento de la función pulmonar, hepática, intestinal, etc. y cerrándose el ciclo de malnutrición-infección-desnutrición.

En el balance energético debemos considerar el gasto energético añadido en los programas de tratamiento con actividad física aeróbica que se ha evidenciado como eficaz en la evolución favorable de la enfermedad pulmonar y del proceso inflamatorio (30,31), aunque la actividad anaeróbica, sobre todo al inicio de la adaptación, esté disminuida.

## INMUNONUTRICIÓN

En los últimos 25 años se ha reconocido el significado clínico de los inmunonutrientes. Son una serie de sustratos nutricionales que modulan la función inmunológica. Estos inmunonutrientes pueden ser macro y micronutrientes y deben satisfacer las necesidades metabólicas e inmunológicas. Entre los macronutrientes se encuentran proteínas (nucleótidos, glutamina, cisteína, arginina) y lípidos (ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados (PUFA), así como los de cadena corta). Entre los micronutrientes se han identificado algunas vitaminas (A, C y E) y oligoelementos (Zn, Se) (30).

La defensa inmunológica tiene tres puntos clave sobre los que deben actuar los inmunonutrientes: barrera mucosa, función de defensa celular e inflamación local y sistémica.

- **Función de barrera mucosa.** Es la primera línea de defensa contra los patógenos que pueden translocar. Una disponibilidad suficiente de nutrientes en el tracto gastrointestinal es la mejor medida para mantener la funcionalidad y estructura de la barrera mucosa. En este nivel son de importancia la glutamina y los nucleótidos, aparte de la nutrición enteral.
- **Defensa celular.** Es la segunda línea de defensa. Incluye la respuesta celular inmune específica e inespecífica. Las células efectoras (granulocitos, macrófagos, linfocitos y células plasmáticas) interactúan coordinadas, a través de mediadores químicos, entre los que están las citoquinas.
- **Respuesta inflamatoria inmune.** Se activan las cascadas de sistemas de coagulación y sistema de complemento. Los mediadores son las citoquinas, eicosanoides, factor activador de plaquetas, óxido nítrico, quininas, etc. Se manifiesta en el endotelio, en la musculatura lisa vascular y en la agregación plaquetaria. Esta respuesta afecta a la microcirculación, permeabilidad vascular, coagulación, al metabolismo intermediario de nutrientes, etc., afectando a la función de muchos órganos.

Los PUFA  $\omega$ -3 (ácidos grasos poliinsaturados  $\omega$ -3), sobre todo el ácido docosahexaenoico (DHA) y el eicosapentaenoico (EPA), influyen en la respuesta a endotoxinas alterando la composición de los ácidos grasos de la membrana celular. Como consecuencia de esto, se altera la fluidez de membrana y cambian los productos de la hidrólisis de los fosfolípidos de membrana.

Con la variación de la fluidez de membrana se modifica la unión de los receptores a las citoquinas. Las alteraciones de los lípidos de membrana influirán en la síntesis de mediadores derivados de los lípidos tales como eicosanoides, ácido fosfatídico, factor activador de plaquetas y segundos mensajeros. Los ácidos grasos poliinsaturados  $\omega$ -3 y  $\omega$ -6 docosahexaenoico (DHA), eicosapentaenoico (EPA) y araquidónico (AA) pueden ser descargados de los fosfolípidos

de membrana. Tras la descarga pueden ser metabolizados por la vía de la ciclooxigenasa y de la lipooxigenasa. El AA descargado da lugar a metabolitos proinflamatorios. Por la vía ciclooxigenasa da lugar a prostaglandinas (PGE2, PGF2) y tromboxanos (TXA2) y por la vía lipoxigenasa a leucotrienos de la serie 4, LTB4. DHA y EPA dan lugar a metabolitos con efecto anti-inflamatorio. Por la vía de la ciclooxigenasa dan lugar a prostaglandinas (PG3) y tromboxanos A3. Por la vía de la lipooxigenasa dan lugar a leucotrienos de la serie 5 (LTB5). Todo resulta en una disminución de la migración quimiotáctica y de adherencia endotelial, es decir que tienen efectos anti-inflamatorios. La alimentación con ácidos grasos poliinsaturados  $\omega$ -3 (DHA) repercute en la modulación de la descarga de interleuquinas, citoquinas e interferones.

En los pacientes con FQ se objetiva una deficiencia de ácidos grasos esenciales secundaria a la malabsorción. Sin embargo, el descenso en ácido linolénico es mayor al esperado, coincidiendo con un aumento en los niveles de ácido araquidónico. Este patrón indica un aumento en la actividad de la vía  $\omega$ -6, con la consiguiente biosíntesis de prostaglandinas y leucotrienos proinflamatorios. Estos pacientes presentan un descenso en los niveles de DHA y se ha visto que la administración de DHA condiciona una disminución en los niveles de ácido araquidónico y un aumento en los niveles de linoleico. Es decir, que disminuye la actividad de la vía  $\omega$ -6 en la que se produce la síntesis de moléculas proinflamatorias. Además, en estudios experimentales se ha visto que la administración de DHA condiciona un aumento en la actividad de los canales del cloro alternativos a los canales CFTR; por tanto, la administración de DHA disminuiría la repercusión orgánica por la afectación de los canales CFTR.

### **APORTE DE MICRONUTRIENTES**

El aporte de vitaminas, oligoelementos y minerales debe estar ajustado a los niveles cuando sea posible monitorizarlos. La vitamina A en suero está negativamente asociada al nivel de las proteínas de inflamación porque aumenta su consumo. Sin embargo, los niveles en sangre dependen de la proteína transportadora, que es una proteína de vida media corta. En situaciones de desnutrición o de catabolismo, la vitamina A en sangre está descendida. Existe igual relación con los niveles de vitamina A y los niveles de zinc, una deficiencia de zinc condicionaría niveles bajos de vitamina A sin relación con el verdadero estatus de la misma (32).

Con respecto a la vitamina K, su deficiencia tiene un papel importante en la osteoporosis que pueden tener estos enfermos. A pesar de ello, la suplementación no está clara; los trabajos soportan la indicación de mantener esta suplementación (33).

Con respecto a la vitamina D, es frecuente evidenciar una disminución de la masa ósea, y los consensos recomiendan la suplementación con vitamina D (34). Sin embargo, no se ha objetivado un claro beneficio de su suplementación (35).

La vitamina E como antioxidante es altamente consumida en estos pacientes; cuando se administran suplementos de ácidos grasos esenciales su consumo es mayor.

En situaciones de catabolismo aumenta el consumo de las vitaminas hidrosolubles, sobre todo las del complejo B, al ser estas vitaminas, coenzimas de muchas vías metabólicas. En caso de resección ileal, es necesario considerar la deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>. La vitamina C es altamente consumida cuando los procesos de óxido-reducción están aumentados, como ocurre en estos enfermos.

Con respecto a los minerales, es conocida la pérdida de cloro y sodio con el sudor. El riesgo de deficiencia es elevado sin suplementación en los niños mayores y adultos, sobre todo cuando se realiza una actividad aumentada y en épocas de calor. En los lactantes y niños pequeños la suplementación diaria rutinaria es obligada.

La hipersudoración y la malabsorción condicionan un aumento de pérdidas de oligoelementos, algunos de ellos, como se ha mencionado en párrafos anteriores, consumidos en los procesos de oxidación.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Thomson MA, Quirk P, Swanson CE, Thomas BJ, Holt TL, Francis PJ, et al. Nutritional growth retardation is associated with defective lung growth in cystic fibrosis: a preventable determinant of progressive pulmonary dysfunction. *Nutrition*. 1995;11(4):350-4.
2. Corey M, McLaughlin FJ, Williams M, Levison H. A comparison of survival, growth, and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto. *J Clin Epidemiol*. 1988;41(6):583-91.
3. Dalli J, Rosignoli G, Hayhoe RP, Edelman A, Perretti M. CFTR inhibition provokes an inflammatory response associated with an imbalance of the annexin A1 pathway. *Am J Pathol*. 2010;177(1):176-86.
4. FAO/WHO/UNU. Human energy requirements. Report of a Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation. Food and Nutrition Technical Report Series 1. FAO; 2004. p. 96.
5. King SJ, Nyulasi IB, Strauss BJ, Kotsimbos T, Bailey M, Wilson JW. Fat-free mass depletion in cystic fibrosis: associated with lung disease severity but poorly detected by body mass index. *Nutrition*. 2010;26(7-8):753-9.
6. Panagopoulou P, Fotoulaki M, Manolitsas A, Pavlitou-Tsiontsi E, Tsiouridis I, Nousia-Arvanitakis S. Adiponectin and body composition in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2008;7(3):244-51.
7. Tabernero Da Veiga S. Estudio longitudinal sobre el consumo energético en pacientes diagnosticados de fibrosis quística [tesis]. Madrid: Universidad Autónoma; 2003.
8. Radtke T, Stevens D, Benden C, Williams CA. Clinical exercise testing in children and adolescents with cystic fibrosis. *Pediatr Phys Ther*. 2009;21(3):275-81.
9. Enright S, Chatham K, Ionescu AA, Unnithan VB, Shale DJ. The influence of body composition on respiratory muscle, lung function and diaphragm thickness in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2007;6(6):384-90.
10. Barrio Gómez de Agüero MI. Factores determinantes de la tolerancia al ejercicio en niños con fibrosis quística. Relación con parámetros clínicos, nutricionales, inflamatorios y de estrés oxidativo [tesis]. Madrid: Universidad Autónoma; 2010.
11. Joint WHO/FAO/UNU Expert Consultation. Protein and amino acid requirements in human nutrition. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2007;(935):1-265.
12. Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Feranchak AP, Quinton H; Clinical Practice Guidelines on Growth and Nutrition Subcommittee; Ad Hoc Working Group. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. *J Am Diet Assoc*. 2008;108(5):832-9.
13. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, Wolfe S, Steinkamp G, Heijerman HG, et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cyst Fibros*. 2002;1(2):51-75.
14. Lands LC. Nutrition in pediatric lung disease. *Paediatr Respir Rev*. 2007;8(4):305-11.
15. Soghier LM, Brion LP. Cysteine, cystine or N-acetylcysteine supplementation in parenterally fed neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(4):CD004869.
16. McKeon DJ, Cadwallader KA, Idris S, Cowburn AS, Pasteur MC, Barker H, et al. Cystic fibrosis neutrophils have normal intrinsic reactive oxygen species generation. *Eur Respir J*. 2010;35(6):1264-72.
17. Moriceau S, Lenoir G, Witko-Sarsat V. In cystic fibrosis homozygotes and heterozygotes, neutrophil apoptosis is delayed and modulated by diamide or roscovitine: evidence for an innate neutrophil disturbance. *J Innate Immun*. 2010;2(3):260-6.
18. Xu Y, Tertilt C, Krause A, Quadri LE, Crystal RG, Worgall S. Influence of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator on expression of lipid metabolism-related genes in dendritic cells. *Respir Res*. 2009;10:26.
19. Littlewood JM, Wolfe SP, Conway SP. Diagnosis and treatment of intestinal malabsorption in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2006;41(1):35-49.
20. Smyth RL, Croft NM, O'Hea U, Marshall TG, Ferguson A. Intestinal inflammation in cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 2000;82(5):394-9.
21. Bruzzese E, Raia V, Gaudiello G, Polito G, Buccigrossi V, Formicola V, et al. Intestinal inflammation is a frequent feature of cystic fibrosis and is reduced by probiotic administration. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20(7):813-9.
22. Hardin DS, Leblanc A, Marshall G, Seilheimer DK. Mechanisms of insulin resistance in cystic fibrosis. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001;281(5):E1022-8.
23. Ionescu AA, Mickleborough TD, Bolton CE, Lindley MR, Nixon LS, Dunseath G, et al. The systemic inflammatory response to exercise in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2006;5(2):105-12.
24. Krysa J, Steger A. Pancreas and cystic fibrosis: the implications of increased survival in cystic fibrosis. *Pancreatol*. 2007;7(5-6):447-50.
25. Schmitt-Grohé S, Hippe V, Igel M, von Bergmann K, Posselt HG, Krahl A, et al. Serum leptin and cytokines in whole blood in relation to clinical and nutritional status in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;43(2):228-33.
26. Powers SW, Jones JS, Ferguson KS, Piazza-Waggoner C, Daines C, Acton JD. Randomized clinical trial of behavioral and nutrition treatment to improve energy intake and growth in toddlers and preschoolers with cystic fibrosis. *Pediatrics*. 2005;116(6):1442-50.
27. Cohen RI, Tsang D, Koenig S, Wilson D, McCloskey T, Chandra S. Plasma ghrelin and leptin in adult cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. 2008;7(5):398-402.
28. Shoff SM, Ahn HY, Davis L, Lai H; Wisconsin CF Neonatal Screening Group. Temporal associations among energy intake, plasma linoleic acid, and growth improvement in response to treatment initiation after diagnosis of cystic fibrosis. *Pediatrics*. 2006;117(2):391-400.
29. Oliveira G, Oliveira C, Acosta E, Espíldora F, Garrido-Sánchez L, García-Escobar E, et al. Fatty acid supplements improve respiratory, inflammatory and nutritional parameters in adults with cystic fibrosis. *Arch Bronconeumol*. 2010;46(2):70-7.
30. Wilkes DL, Schneiderman JE, Nguyen T, Heale L, Moola F, Ratjen F, et al. Exercise and physical activity in children with cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*. 2009;10(3):105-9.
31. Ploeger HE, Takken T, de Greef MH, Timmons BW. The effects of acute and chronic exercise on inflammatory markers in children and adults with a chronic inflammatory disease: a systematic review. *Exerc Immunol Rev*. 2009;15:6-41.
32. Michel SH, Maqbool A, Hanna MD, Mascarenhas M. Nutrition management of pediatric patients who have cystic fibrosis. *Pediatr Clin North Am*. 2009;56(5):1123-41.
33. Cameron D. Fifty years of Australian pediatric gastroenterology. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24 Suppl 3:S75-80.
34. Matel JL, Milla CE. Nutrition in cystic fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2009;30(5):579-86.
35. Ferguson JH, Chang AB. Vitamin D supplementation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(4):CD007298.







## Capítulo 28

---

# TRATAMIENTO DIETÉTICO

---

### **Ana Martínez Zazo**

Sección de Gastroenterología y Nutrición. Unidad de Fibrosis Quística  
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid

### **Consuelo Pedrón Giner**

Sección de Gastroenterología y Nutrición. Unidad de Fibrosis Quística  
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid

## INTRODUCCIÓN

En los pacientes con Fibrosis Quística (FQ) está ampliamente descrita la relación existente entre el estado nutricional, la función pulmonar y la supervivencia (1). Por otro lado, estos pacientes son susceptibles de desarrollar desnutrición por múltiples factores (maldigestión, malabsorción, aumento de gasto energético en reposo, aumento de las pérdidas,...) (2), siendo este riesgo aún mayor en las épocas de máximo crecimiento, como son los primeros 12 meses de vida y el período peripuberal (3).

Por todo ello, es indispensable realizar una valoración nutricional de forma periódica, establecer el riesgo nutricional de cada paciente en cada momento y sentar las bases de una intervención precoz, con el fin de permitir un crecimiento adecuado (es decir, peso y altura normales para la edad) y, secundariamente, evitar las consecuencias de un estado nutricional deteriorado.

## VALORACIÓN NUTRICIONAL

Debemos monitorizar el estado nutricional cada vez que estos pacientes acudan a la consulta, realizando como mínimo una valoración nutricional completa una vez al año (4,5). La valoración nutricional se basa en la anamnesis, la exploración física, la antropometría y las pruebas complementarias (4,6).

## ANAMNESIS

Recogeremos de forma detallada tanto los antecedentes personales y familiares del paciente como los datos de su situación actual (función pulmonar, infecciones respiratorias recientes, síntomas digestivos, tratamiento pautado y grado de su cumplimiento,...). Además, se realizará una evaluación de la ingesta del paciente mediante la historia dietética, preguntando qué consume habitualmente en las principales comidas del día, cantidad aproximada, tipo y textura del alimento, frecuencia diaria o semanal de los principales grupos de alimentos, alimentos preferidos o rechazados, y alternativas utilizadas para aumentar el aporte energético. Esta historia dietética, aunque no nos da una información cuantitativa precisa, nos ayuda a recoger cuáles son los hábitos alimentarios del paciente para poder establecer unas recomendaciones dietéticas adecuadas.

## EXPLORACIÓN FÍSICA

Siempre la realizaremos con el niño desnudo, de forma que podamos identificar cambios en la composición corporal (pliegues de adelgazamiento, pérdida de masa grasa, calidad de la masa muscular,...), así como signos carenciales específicos. Además, valoraremos el aspecto general, la presencia de edemas, deformidades torácicas, acropaquias, masas o visceromegalias.

A partir de los 9 años en las niñas y de los 10 años en los niños, evaluaremos también el estadio puberal. En muchos pacientes con FQ el desarrollo puberal está retrasado, relacionándose en la mayoría de los casos con un fallo de crecimiento secundario a un estado nutricional inadecuado más que con una alteración endocrina (1,3).

## ANTROPOMETRÍA

Permite valorar el tamaño y la composición corporal del niño. Para ello, en todos los pacientes obtendremos el peso, la talla, el perímetro craneal (si tienen menos de 2 años), el perímetro braquial y los pliegues cutáneos (tricipital, bicipital, subescapular y suprailíaco). En el caso del peso, la talla y el perímetro craneal se recomienda medirlo cada 3 meses (4). El resto se medirán al menos una vez al año.

Una vez recogidas estas medidas es necesario contrastarlas con los patrones de referencia (nacionales como los de Orbeagoz o internacionales como los de la OMS), lo que se puede hacer mediante percentiles o calculando las puntuaciones Z ( $[\text{valor antropométrico real} - P50 \text{ de referencia}] / \text{desviación estándar}$ ).

Así mismo, calcularemos el potencial de talla genética del niño y lo compararemos con la talla actual, pues si es acorde, será indicador de un estado nutricional óptimo (3).

Por otra parte, debemos valorar los cambios de una medida a lo largo del tiempo, ya que una medida aislada tiene menos valor. Estas mediciones seriadas nos van a permitir calcular la velocidad de crecimiento y la ganancia ponderal del paciente para realizar una intervención nutricional adecuada.

Además de valorar el peso y la talla según la edad y el sexo, es importante calcular una serie de índices con el fin de poder clasificar el estado de nutrición del paciente, evaluarlo en el tiempo y valorar la respuesta a las medidas terapéuticas que hayamos realizado.

Clásicamente, en los pacientes con FQ el índice más utilizado ha sido el porcentaje de peso estándar (porcentaje de peso ideal para la talla en p50 o índice de Waterlow). Se calcula dividiendo el peso actual (en kg) por el peso estándar (peso en p50 para la talla del paciente) y multiplicando el resultado por 100. En estos pacientes se considera un estado nutricional normal cuando este índice es  $>90\%$ , riesgo de desnutrición entre el 85-89%, desnutrición leve entre 80-84%, moderada entre 75-79% y grave  $<75\%$  (2).

Sin embargo, con el tiempo, se ha visto que el porcentaje de peso estándar tiene varios inconvenientes, siendo cuestionada su utilidad para detectar de forma precoz a los pacientes desnutridos en la edad pediátrica (7). Por una parte es difícil de calcular y, por otra, en los pacientes con talla por debajo del percentil 25, infraestima el número de pacientes desnutridos, y en los pacientes con talla por encima del percentil 75 lo sobreestima (7,8). Por esta razón, la última recomendación de la *Cystic Fibrosis Foundation* (CFF) en 2008 es dejar de utilizar este índice y utilizar el percentil de peso para la talla en los menores de 2 años, el percentil de índice de masa corporal (IMC) entre los 2 y los 20 años y el IMC en los pacientes adultos para clasificar el estado nutricional (8). Inicialmente, el punto de corte se estableció en el percentil 25 de peso para la talla o de IMC para indicar la necesidad de una intervención nutricional, siendo esta más agresiva cuando el percentil caía por debajo del 10 (3). Estudios posteriores aconsejan, no obstante, mantener un percentil por encima del 50 en todos los pacientes, pues se ha visto que este punto se correlaciona con una medición del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) mayor del 80% de forma estable en el tiempo (8).

Más recientemente, se ha validado una prueba de cribado de riesgo nutricional para pacientes con FQ de 2 a 20 años. Como parámetros de medida utiliza, además del porcentaje de IMC ya comentado, la ganancia de peso y la ganancia de talla en un período de tiempo. Según la puntuación obtenida al aplicar la prueba se clasifica el riesgo nutricional en inexistente, leve, moderado o alto (Tablas 1 y 2) (9).

**Tabla 1** Screening de riesgo nutricional para pacientes con fibrosis quística de 2-20 años

Puntuación			
	0 puntos	1 punto	2 puntos
Percentil IMC	≥p50	< p50 y ≥p10	<p10
Ganancia de talla anual	≥mínima*	>0 y <mínima	No ganancia de talla
Riesgo nutricional			
Puntos obtenidos	0-1	2-3	≥4
Categoría	No/bajo riesgo	Riesgo moderado	Riesgo alto

\* Ver Tabla 2. - Tomado de Ref. 9.

**Tabla 2** Ganancia mínima de peso y talla

Edad (años)	Si IMC ≥p50				Si IMC <p50			
	Ganancia peso/día (g/día)		Ganancia talla/año (cm/año)		Ganancia peso/día (g/día)		Ganancia talla/año (cm/año)	
	Hombre	Mujer	Hombre	Mujer	Hombre	Mujer	Hombre	Mujer
2-2,99	3	3	7	7	5	5	9	9
3-3,99	3	3	6	6	5	5	7	8
4-4,99	3	2	5	5	6	5	7	7
5-5,99	3	2	5	5	7	6	7	7
6-6,99	3	2	5	5	7	7	6	6
7-7,99	3	3	4	4	8	7	6	6
8-8,99	3	3	4	4	8	8	6	6
9-9,99	2	3	4	4	9	8	5	6
10-10,99	3	3	4	4	9	11	5	6
11-11,99	3	4	4	4	11	14	5	7
12-12,99	4	1	4	3	15	14	6	6
13-13,99	4	<1	4	1	18	11	8	3
14-14,99	4	<1	3	<1	19	7	7	2
15-15,99	<1	<1	1	<1	13	4	4	1
16-16,99	<1	<1	<1	<1	8	4	2	<1
17-17,99	<1	<1	<1	<1	5	3	2	<1
18-18,99	<1	<1	<0,1	<0,1	5	3	0,2	<0,1
19-19,99	<1	<1	<0,1	<0,1	4	3	0,2	<0,1

Tomado de Ref. 9.

## PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Se realizarán al diagnóstico y posteriormente con una periodicidad anual aproximadamente (1-5).

### Análisis de sangre

Solicitaremos un hemograma y bioquímica completa con metabolismo del hierro, función hepática y renal, electrolitos y minerales (sodio, potasio, calcio, fósforo, zinc), niveles de proteínas (totales, albúmina, prealbúmina y proteína fijadora del retinol), colesterol y triglicéridos, niveles de vitaminas liposolubles (carotenoides, vitamina A, 25-OH-vitamina D, alfatocoferol, tiempo de protrombina y/o protrombina infracarboxilada (PIVKA-II) para valorar la vitamina K), vitamina B<sub>12</sub> y ácido fólico.

En algunos casos solicitaremos, además, PTH (si sospechamos osteopenia/osteoporosis) y medición de ácidos grasos esenciales (considerarlo si existe fallo de crecimiento sin causa explicada) (3).

Tenemos que ser cautos a la hora de valorar ciertos resultados, pues, por ejemplo, los valores de las proteínas viscerales se ven afectados si existe inflamación (existirá aumento de proteína C reactiva, fibrinógeno, ferritina y ceruloplasmina, y disminución de albúmina, prealbúmina y transferrina) o si existe disfunción renal (aumento de prealbúmina).

### Análisis de orina

Para determinar si el balance nitrogenado es positivo (que nos indica si el aporte de energía y/o proteínas es adecuado y, por tanto, un estado anabólico) o negativo (aporte inadecuado o estrés catabólico) podemos solicitar la determinación de excreción de nitrógeno en orina junto con el aporte proteico en 24 horas. Esta medición no se realizará de forma rutinaria.

### Análisis de heces

Solicitaremos la determinación de grasa en heces de 72 horas y lo relacionaremos con la ingesta diaria de grasa al menos una vez al año. Con ello calcularemos el coeficiente de absorción de grasa (grasa ingerida-grasa eliminada/grasa ingerida x 100), considerándose normal cuando es mayor o igual a 93% (10). Esta determinación nos permitirá ajustar el aporte adecuado de enzimas pancreáticas.

Además, determinaremos elastasa-1 y quimiotripsina.

### Encuesta dietética

Durante 3-5 días se realizará una recogida de lo que el paciente ingiere en cada comida, con las cantidades exactas de cada alimento. Nos será de utilidad para determinar la ingesta diaria calórica, así como de micro y macronutrientes, con el fin de poder ajustar la dieta a las necesidades de cada niño (3).

### Calorimetría indirecta

Muy útil para medir el gasto energético en reposo (11,12). Aunque no es una técnica de uso rutinario, ni está disponible en todos los centros, es una medida objetiva que nos puede ser de gran ayuda en estos pacientes para poder calcular de una forma más ajustada los requerimientos nutricionales.

### Análisis de composición corporal

En niños con riesgo de osteopenia u osteoporosis se recomienda realizar densitometría ósea para determinar el contenido mineral óseo; sin embargo, los valores normales en niños no están estandarizados (1,3).

En algunos centros existe también la posibilidad de realizar impedancia bioeléctrica (BIA), que nos permite analizar la composición corporal (masa magra/masa grasa) de una forma más objetiva. Estas pruebas se realizarán siempre de forma dirigida e individualizada.

## RECOMENDACIONES DE APORTES DE ENERGÍA Y NUTRIENTES

### ENERGÍA

Los pacientes con FQ presentan un gasto energético en reposo (GER) aumentado (1,3-5,11). Responsables de este aumento son la enfermedad pulmonar, las sobreinfecciones, la inflamación crónica y el aumento del trabajo respiratorio. Algunos autores también señalan que el genotipo F508del en homocigosis también influiría en este incremento, aunque esta afirmación no está del todo aclarada (1).

Además, existe un aumento de pérdidas digestivas (malabsorción por insuficiencia pancreática, enfermedad hepática o de la mucosa intestinal), pulmonares (pérdida de proteínas en esputo), en sudor (sales y ciertas vitaminas) y orina (glucosuria en los pacientes diabéticos). Todo ello condiciona que, de forma general, estos pacientes tengan unos requerimientos energéticos totales mayores que los de la población general.

Existen diversas fórmulas que estiman de forma teórica el gasto energético total en estos pacientes, que tienen en cuenta tanto el grado de actividad física como el grado de enfermedad (13). La más utilizada es la recomendada por la CFF en 1992 (Tabla 3); sin embargo, en algunos estudios se ha visto que esta fórmula, por una parte, infraestima el GER (1,11) y, por otra, puede sobreestimar el gasto energético total (especialmente en pacientes con un coeficiente de absorción de grasa disminuido) (13). Por este motivo, siempre que se pueda, se determinará el GER por calorimetría indirecta y estimaremos las necesidades energéticas totales en función de la ganancia ponderal y la malabsorción de grasa del paciente. De forma general, y según las últimas recomendaciones, se establece para estos pacientes un aporte del 120-150% de las calorías recomendadas para las personas sanas de igual edad, sexo y composición corporal (peso y talla) (Tabla 4) (3,8). Sin embargo, debemos realizar un tratamiento individualizado a cada situación, pues en pacientes con insuficiencia pancreática bien tratada y controlada, y enfermedad pulmonar leve-moderada los requerimientos pueden ser similares a los de la población general (12,13).

Tabla 3 Cálculo de requerimientos energéticos

$$\text{APORTE} = \text{GER} \times (\text{C. actividad} + \text{C. afectación pulmonar}) \times (0,93/\text{C. absorción grasa})$$

GER: Recomendaciones de la OMS			
Edad	Mujeres	Hombres	
0-3 años	61,0 x peso (kg) - 51	60,09 x peso (kg) - 54	
3-10 años	22,5 x peso (kg) + 499	22,7 x peso (kg) + 495	
10-18 años	12,2 x peso (kg) + 746	17,5 x peso (kg) + 651	
18-30 años	14,7 x peso (kg) + 496	15,3 x peso (kg) + 679	
30-60 años	8,7 x peso (kg) + 829	11,6 x peso (kg) + 879	
C. actividad		C. afectación pulmonar	
Encamado	1,3	FEV <sub>1</sub> ≥ 80%	0
Sedentario	1,5	FEV <sub>1</sub> 40-79%	0,2
Activo	1,7	FEV <sub>1</sub> < 40%	0,3-0,5
C. absorción de grasas			
$\frac{[(\text{Grasa ingerida} - \text{Grasa eliminada}) / \text{Grasa ingerida}] \times 100}{}$			

GER: Gasto energético basal. C: coeficiente. FEV<sub>1</sub>: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo - Tomado de Ref. 2.

### MACRONUTRIENTES

#### Proteínas

El aporte proteico debe suponer el 15-20 % del valor calórico total (4).

En los lactantes recomendaremos lactancia materna o, si esta no es posible, fórmula adaptada. Actualmente, el uso de hidrolizados de proteínas o fórmulas elementales no está recomendado de forma rutinaria, aunque se considerará

en pacientes con desnutrición grave, síndrome de intestino corto (secundario a resección extensa por íleo meconial) o intolerancia a las proteínas de la leche de vaca (1,3,4,14).

Tabla 4 Requerimientos de energía según peso-edad (recomendaciones de OMS)

Edad (meses)	NIÑOS			NIÑAS		
	Peso (kg)	Requerimientos		Peso (kg)	Requerimientos	
		kcal/d	kcal/kg/d		kcal/d	kcal/kg/d
0-1	4,58	518	113	4,35	464	107
1-2	5,50	570	104	5,14	517	101
2-3	6,28	596	95	5,82	550	94
3-4	6,94	569	82	6,41	537	84
4-5	7,48	608	81	6,92	571	83
5-6	7,93	639	81	7,35	599	82
6-7	8,30	653	79	7,71	604	78
7-8	8,62	680	79	8,03	629	78
8-9	8,89	702	79	8,31	652	78
9-10	9,13	731	80	8,55	676	79
10-11	9,37	752	80	8,78	694	79
11-12	9,62	775	81	9,00	712	79
Edad (años)						
1-2	11,5	948	82,4	10,8	865	80,1
2-3	13,5	1.129	83,6	13,0	1.047	80,6
3-4	15,7	1.252	79,7	15,1	1.156	76,5
4-5	17,7	1.360	76,8	16,8	1.241	73,9
5-6	19,7	1.467	74,5	18,6	1.330	71,5
6-7	21,7	1.573	72,5	20,6	1.428	69,3
7-8	24,0	1.692	70,5	23,3	1.554	66,7
8-9	26,7	1.830	68,5	26,6	1.698	63,8
9-10	29,7	1.978	66,6	30,5	1.854	60,8
10-11	33,3	2.150	64,6	34,7	2.006	57,8
11-12	37,5	2.341	62,4	39,2	2.149	54,8
12-13	42,3	2.548	60,2	43,8	2.276	52,0
13-14	47,8	20	57,9	48,3	2.379	49,3
14-15	53,8	2.990	55,6	52,1	2.449	47,0
15-16	59,5	3.178	53,4	55,0	2.491	45,3
16-17	64,4	3.322	51,6	56,4	2.503	44,4
17-18	67,8	3.410	50,3	56,7	2.503	44,1

Tomado de Ref. 31.

### Grasas

Se debe aportar un 35-50% del valor calórico total en forma de grasas. Siempre que exista insuficiencia pancreática se deben administrar enzimas pancreáticas en la cantidad adecuada para evitar la malabsorción grasa y la esteatorrea. En cuanto a la distribución de las grasas, se favorecerá la ingesta de ácidos grasos mono y poliinsaturados frente a ácidos grasos saturados y colesterol (12,14). Esto se puede conseguir promoviendo, por ejemplo, la utilización de aceite de oliva y frutos secos en la dieta. En el caso de colestasis o insuficiencia pancreática grave mal controlada se pueden utilizar fórmulas que contienen triglicéridos de cadena media (MCT) como grasa principal, pues no precisan de las secreciones biliares ni pancreáticas para su absorción (1,4).

Es frecuente en estos pacientes, tanto en los que existe insuficiencia pancreática como en los que no, el déficit de ácidos grasos esenciales (especialmente los derivados de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga

o LC-PUFAs  $\omega$ -3: ácido eicosapentaenoico o EPA y docosahexaenoico o DHA) y de sus precursores (ácido linoléico y linoleico) (1,3). En el caso de los LC-PUFA  $\omega$ -6 como el ácido araquidónico, existen datos controvertidos, describiéndose que pueden encontrarse niveles normales, disminuidos o incluso aumentados (1). Esto último podría estar justificado porque los niveles de DHA regulan la incorporación de ácido araquidónico a los fosfolípidos de las membranas, de tal manera que, al estar disminuidos los primeros, podrían aumentar los segundos.

Se ha propuesto que la causa de este déficit se debe tanto a la maldigestión y malabsorción de las grasas de la dieta, como a la disminución de la ingesta calórica, la mayor utilización de los ácidos grasos poliinsaturados de la dieta como fuente de energía, y a la destrucción por peroxidación de estos LC-PUFAs como resultado del alto estrés oxidativo secundario a las infecciones y del deficiente estado antioxidante de estos pacientes. Otros autores afirman que este metabolismo anormal de los ácidos grasos poliinsaturados se debe a un defecto primario de la enfermedad.

La alteración de los ácidos grasos esenciales y LC-PUFAs se ha relacionado con múltiples efectos adversos, como la alteración en las membranas celulares o la función celular, lesiones cutáneas, o alteración de la función del sistema inmune, renal, hepático o pulmonar. En este sentido, se están realizando estudios para comprobar si la suplementación de la dieta con ácidos grasos esenciales (especialmente  $\omega$ -3) puede resultar beneficiosa, si bien en este momento los resultados son aún poco concluyentes (14-16). Parece que la suplementación podría normalizar los niveles plasmáticos de los LC-PUFA, aunque no todos los trabajos demuestran que este parámetro se traduzca en un beneficio clínico (17,18) ni está clara cuál sería la dosis a utilizar. En cualquier caso, y aunque es raro que la deficiencia de ácidos grasos esenciales provoque síntomas o signos clínicos claros, esta debe considerarse en los pacientes con fallo de crecimiento para investigarla e iniciar tratamiento (3). Debemos recomendar a todos los pacientes, no obstante, una dieta rica en alimentos que contengan ácidos grasos  $\omega$ -3, como los pescados azules, los frutos secos y el aceite de soja (4,16).

### Carbohidratos

La cantidad de hidratos de carbono representará en torno al 45-48% del valor calórico total (4,10). Evitaremos el uso de hidratos de carbono simples favoreciendo el uso de carbohidratos complejos y fibra con el fin de evitar situaciones de hiperglucemia. En casos de insuficiencia respiratoria grave se puede requerir restringir el aporte de carbohidratos a un 30% del valor calórico total para evitar el exceso de producción de carbónico.

En pacientes con diabetes realizaremos un aporte cuidadoso, calculando la cantidad de carbohidratos en forma de raciones según las necesidades calóricas y ajustando la administración de insulina en función de los controles de glucemia.

### VITAMINAS LIPOSOLUBLES

Todos los pacientes con insuficiencia pancreática deben recibir suplementos de vitaminas liposolubles A, D y E, siendo más controvertido el uso universal del suplemento con vitamina K (1-5,12,19). En el caso de los pacientes con suficiencia pancreática, la suplementación se hará conforme a los niveles plasmáticos de estas vitaminas, aunque, en cualquier caso, sí se recomienda suministrar vitamina E debido a su efecto antioxidante. Para mejorar su absorción deben ser administradas junto a las enzimas pancreáticas durante las comidas. Las recomendaciones de suplementación de estas vitaminas se encuentran en la Tabla 5 (3).

Tabla 5 Recomendaciones de suplementos de vitaminas liposolubles

	Vitamina A (UI)	Vitamina D (UI)	Vitamina E (UI)	Vitamina K (mg)
0-12 meses	1.500	400	40-50	0,3-0,5
1-3 años	5.000	400-800	80-150	0,3-0,5
4-8 años	5.000-10.000	400-800	100-200	0,3-0,5
>8 años	10.000	400-800	200-400	0,3-0,5



### Vitamina A. $\beta$ -carotenos

La vitamina A está involucrada en la función celular, la visión, la epitelización, la función pulmonar así como en la salud ósea. Ciertos estudios de pacientes con FQ muestran que hasta el 40% tienen déficit de vitamina A (3). Sin embargo, en publicaciones más recientes se ha descrito que existe riesgo de ingesta excesiva y, por tanto, de toxicidad con la suplementación crónica de provitamina A en forma de retinol (19,20). Ello nos obliga a realizar una monitorización estrecha de los niveles plasmáticos (mediante el retinol y su proteína transportadora) para conseguir una administración adecuada.

Los beta-carotenos son una forma de provitamina A y tienen una función antioxidante importante (1,3). Se ha visto además que la suplementación con beta-carotenos podría disminuir el riesgo de hipervitaminosis A en la suplementación crónica de esta vitamina (19). Por estos motivos, aunque no están definidas las dosis recomendadas de suplementación con beta-carotenos, se recomienda incluir en la dieta alimentos ricos en los mismos (por ejemplo, zanahorias y vegetales de hoja verde).

### Vitamina D

Clásicamente, se hablaba de que la principal función de la vitamina D estaba en relación con el metabolismo del calcio y de la mineralización ósea. Actualmente, se piensa que también puede tener un papel importante a nivel de la función muscular, pulmonar y cardiovascular, la inmunidad, el desarrollo de diabetes o incluso el cáncer (14,19,21,22).

En los pacientes con FQ existen numerosos estudios que describen un nivel deficitario de esta vitamina (determinado por niveles de 25-OH-vitamina D menor a 30 ng/mL) a pesar de la suplementación oral a las dosis recomendadas (19,21). Parece que estos niveles mejoran cuando, además de la suplementación oral, existe exposición solar adecuada y cuando la suplementación se realiza con vitamina D3 en lugar de vitamina D2. Sin embargo, en algunas ocasiones, como propone una revisión reciente del tema, se precisan dosis de hasta 12.000 UI en menores de 5 años y de 50.000 UI en mayores de 5 años, inicialmente una vez a la semana y, si no es efectivo, dos veces a la semana, para lograr unos niveles plasmáticos normales (21).

### Vitamina E

Es frecuente encontrar en los pacientes con FQ déficit de esta vitamina, aunque los síntomas clínicos son raros (déficits cognitivos, degeneración neuromuscular o anemia hemolítica) (3).

Esta vitamina está considerada como un potente antioxidante, siendo protectora de los efectos de peroxidación lipídica. También se ha relacionado de forma inversamente proporcional con el número de exacerbaciones respiratorias en pacientes con FQ (1). Se recomienda, por tanto, mantener unos niveles óptimos, teniendo en cuenta que la suplementación excesiva también puede causar efectos indeseables (19).

### Vitamina K

Niveles deficitarios de esta vitamina se relacionan con alteraciones en la coagulación, así como con la disminución de la densidad mineral ósea. En estos pacientes, el uso frecuente de antibióticos y el estado frecuente de desnutrición podrían reducir significativamente la síntesis de vitamina K por la flora intestinal, disminuyendo consecuentemente los niveles plasmáticos de la misma (19).

Aunque no está claro qué pacientes deben ser suplementados con vitamina K (23), parece que es obligado hacerlo en aquellos con insuficiencia pancreática mal controlada, hemoptisis, antibioterapia prolongada, hepatopatía grave o resecciones colónicas amplias (3,12). Las dosis tampoco están totalmente definidas, y, aunque existen unas recomendaciones, se debe realizar en función del tiempo de protrombina y factores como el uso concomitante de antibióticos, sabiendo que dosis elevadas (1 mg/día-10 mg/semana) no causan toxicidad.

## VITAMINAS HIDROSOLUBLES

De forma general, no existe deficiencia de estas vitaminas en los pacientes con FQ.

Respecto a la vitamina B<sub>12</sub> está descrita una absorción inadecuada en los pacientes con insuficiencia pancreática, por lo que se deberían monitorizar los niveles. En aquellos que tienen antecedentes de resección de íleon terminal deberemos administrar 100 µg/mes de forma parenteral (1).

Estudios recientes sugieren que la vitamina C podría tener un papel importante en estos pacientes por su poder antioxidante; sin embargo, son necesarios más estudios que aclaren la dosis adecuada a administrar y la implicación clínica real de esta hipótesis (24).

## MINERALES Y ELECTROLITOS

Es necesaria la suplementación con cloruro sódico en situaciones de fiebre, ejercicio intenso, hipersudoración o altas temperaturas. Esto es especialmente importante en el caso de lactantes con lactancia materna exclusiva, pues esta contiene sodio y cloro en bajas concentraciones y existe riesgo de alcalosis metabólica hipoclorémica en épocas calurosas. Las necesidades de sodio diarias serían de 120-200 mg/día en los menores de 1 año y de 225-500 mg/día en los mayores de 1 año. Las necesidades de cloro diarias se estiman en 180-300 mg/día en los menores de 1 año y de 350-750 mg/día en los mayores de esta edad (1). Clásicamente, se propone administrar suplementos de suero salino fisiológico *ad libitum*.

Puede ser necesaria la suplementación con magnesio en casos de tratamiento con aminoglucósidos o N-acetilcisteína.

Se deben cubrir las necesidades de calcio diarias, que se estiman en 700-1000 mg para los niños y 1000-1300 mg en adolescentes (25). En casos de osteoporosis habrá que ajustar este aporte.

La deficiencia de hierro es frecuente en estos pacientes. Se recomienda monitorizar los niveles de hemoglobina, hierro plasmático, ferritina y transferrina para detectar estados deficitarios de hierro que precisen de suplementación oral.

También es frecuente el déficit de zinc debido a la malabsorción grasa con la formación de complejos de zinc, grasa y fósforo a nivel intestinal. Se debe realizar suplementación con zinc en el caso de niveles deficientes (monitorizado por los niveles de zinc en sangre y la proteína transportadora de retinol) o de forma empírica durante 6 meses cuando existe fallo de crecimiento de causa no aclarada o niveles deficientes de vitamina A (3).

La administración de suplementos de selenio en base a su poder antioxidante aún no está clara, no existiendo una recomendación actual firme al respecto (1,24).

## INTERVENCIÓN NUTRICIONAL

### EDUCACIÓN NUTRICIONAL. MEDIDAS DIETÉTICAS

La educación nutricional de la familia y el paciente con FQ es un aspecto fundamental del tratamiento. Los objetivos son conseguir una dieta oral adecuada y lograr una conducta apropiada en relación con la alimentación (4).

El primer paso para conseguir una ingesta oral adecuada es hacer recomendaciones sobre cuál debe ser la dieta según la edad del paciente, así como asegurar que se cumple y está ajustado el tratamiento de enzimas pancreáticas y suplementos de vitaminas. El objetivo es administrar un aporte calórico con un equilibrio de nutrientes adecuado

según las recomendaciones ya comentadas anteriormente. En este sentido, deberemos recomendar lactancia materna en los lactantes, iniciar la alimentación complementaria y los sólidos a la misma edad que los niños sanos y aumentar el aporte en los períodos de máximo crecimiento (como, por ejemplo, la pubertad) (14).

Para lograr este objetivo, seguiremos diversas estrategias para aumentar la densidad calórica de la alimentación con el fin de conseguir un mayor aporte calórico con menos cantidad de alimento, facilitando así su ingestión. En el caso de los lactantes, podemos aumentar la concentración de la fórmula al 15-18% (siempre que exista una función renal adecuada y monitorizando que los niveles de electrolitos sean normales) o usar fórmulas para prematuros que tienen mayor densidad calórica. En el caso de niños mayores, enriqueceremos la dieta utilizando por ejemplo salsas, rebozados, empanados, frutos secos, añadiendo aceite, mantequilla, nata o bechamel a su alimentación habitual o utilizando batidos hipercalóricos caseros (mezcla de leche o yogur con diversos alimentos).

Por otra parte, es frecuente encontrar en estos pacientes trastornos de la conducta alimentaria (26). Debemos prevenirlos, aconsejando a los padres sobre unas normas de comportamiento básicas frente a la alimentación (crear ambiente relajado, tiempo de las comidas prudente, evitar distracciones, comer en familia, no obligar ni coaccionar a comer,...). Si el trastorno está establecido, deberemos abordarlos de forma multidisciplinar en cuanto lo detectemos (idealmente en un equipo que cuente además de con el médico especialista en nutrición, con un psicólogo y un logopeda) con el fin de evitar complicaciones mayores y solucionar el problema lo antes posible. Los resultados con estos tratamientos son excelentes en muchos casos, pudiendo evitar la desnutrición a largo plazo sin necesidad de medidas invasivas (4).

## **SUPLEMENTOS ORALES**

La adición de suplementos orales hipercalóricos a la alimentación (bien en forma de dietas completas o como módulos de carbohidratos o lípidos) sería otro recurso que podemos utilizar en el caso de que no fueran suficientes las medidas anteriores. Existen múltiples suplementos orales comerciales, sin que ninguno de ellos haya demostrado ser más eficaz que otro.

Para conseguir realmente que estos suplementos supongan un aumento del aporte calórico, no deben sustituir a los alimentos naturales, sino que se deben administrar además de ellos (1,3,14).

Existen pocos ensayos clínicos al respecto, pero parece que el uso de estos suplementos no aportaría gran beneficio respecto a realizar una educación nutricional adecuada y enriquecer la dieta con alimentos naturales hipercalóricos (27). Aunque estos resultados deben tomarse con precaución, pues son estudios pequeños, deben ser una llamada de atención ante el uso indiscriminado de estos preparados sin realizar previamente otras medidas. Quizás, el uso de estos preparados esté más indicado en momentos concretos, como situaciones de desnutrición aguda para remontar el estado de nutrición, aunque este papel no está estudiado.

## **NUTRICIÓN ENTERAL**

En el caso en el que todas las medidas previas fracasasen para conseguir un aumento de peso y talla adecuados, así como un estado nutricional apropiado de forma mantenida, debemos ser agresivos e instaurar un soporte artificial inicialmente vía enteral (1,3,5). En casos de desnutrición aguda grave es una medida que también se ha demostrado útil, por lo que debemos considerarla.

Antes de iniciar el soporte nutricional es necesario realizar una valoración de la familia y el paciente, informándoles acerca de la técnica, los objetivos y las posibles complicaciones, con el fin de obtener su consentimiento y aceptación del tratamiento.

La vía de administración inicial será generalmente la sonda nasogástrica (SNG) en caso de tratamientos a corto plazo y la gastrostomía en aquellos de larga duración (29). Recientemente, se ha publicado una serie basada en el registro NEPAD (registro de nutrición enteral ambulatoria pediátrica de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica) que incluye 49 pacientes, en la que se analiza el tipo de soporte artificial usado en estos pacientes (28). Destaca que en los pacientes pequeños (menores de 1 año) la vía inicial usada suele ser la SNG durante períodos cortos de tiempo (alrededor de 3 meses), y en pacientes mayores (preescolares y adolescentes) se suele usar como vía inicial la gastrostomía durante períodos largos de tiempo (años). Además, la pauta de infusión más utilizada fue la pauta cíclica, especialmente de forma nocturna. Este estudio refleja que el uso de nutrición artificial en estos pacientes, como se ha recomendado en consensos previos, suele (y debe) realizarse con pautas que intentan preservar al máximo la alimentación oral, constituyendo un suplemento que completa lo que el paciente no es capaz de ingerir por boca (30).

En otras ocasiones la nutrición artificial constituye la única fuente de nutrientes cuando la ingesta oral es inexistente, aunque este caso es mucho menos habitual.

En cuanto a la fórmula a utilizar, no existen estudios que nos permitan concluir cuál es la más adecuada. Se suelen utilizar dietas poliméricas hipercalóricas, aunque también es posible utilizar fórmulas normocalóricas o fórmulas más especiales como fórmulas oligoméricas o elementales que pueden contener MCT (1,3-5,10,11,14).

Debemos monitorizar la existencia de reflujo gastroesofágico, muy frecuente en estos pacientes, pues en algunas ocasiones precisa de la realización de una técnica antirreflujo si se indica una gastrostomía (1). En otras muchas ocasiones, se podrá controlar con un tratamiento médico adecuado sin necesidad de técnicas quirúrgicas especiales a pesar de realizar una gastrostomía.

También es importante controlar la glucosa para detectar la posible aparición de intolerancia a los hidratos de carbono, que obligaría al uso de insulina.

En el caso de infusiones cíclicas, la administración de las enzimas pancreáticas se realizará al principio y al final de la infusión. Si el paciente se levanta por la noche, sería además conveniente administrar una dosis extra de enzimas en ese momento (1,3,4,12).

## **NUTRICIÓN PARENTERAL**

La reservaremos para aquellos casos en los que no existe una función gastrointestinal adecuada que permita administrar por esta vía todo el aporte necesario para el paciente (1,29). Ejemplos de situaciones que pueden conllevar su uso son: cirugía digestiva, pancreatitis, gastroenteritis grave, síndrome de intestino corto o pacientes muy desnutridos en espera de trasplante.

## BIBLIOGRAFÍA

- Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, Wolfe S, Steinkamp G, Heijerman HGM, et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cyst Fibros*. 2002;1(2):51-75.
- Ramsey BW, Farrell PM, Pencharz P, Consensus Committee. Nutritional assessment and management in cystic fibrosis: a consensus report. *Am J Clin Nutr*. 1992;55(1):108-16.
- Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002;35(3): 246-59.
- Manzanares López-Manzanares J, Lama More R, Martínez-Costa C, Moreno-Villares JM, Pedrón Giner C, et al. Consenso sobre intervención nutricional en la fibrosis quística. [Monografía en Internet]. Madrid: Fundación Sira Carrasco;1999 [acceso el 19 de abril de 2011]. Disponible en: <http://www.fundacionfibrosisquistica.org>.
- Martínez-Costa C, Escribano A, Núñez Gómez F, García-Maset L, Luján J, Martínez-Rodríguez L. Intervención nutricional en niños y adolescentes con fibrosis quística. *Nutr Hosp*. 2005;20(3):182-8.
- Martínez Costa C, Pedrón Giner C. Valoración del estado nutricional. En: Junta Directiva de la SEGHN, coord. Protocolos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición. 2 ed. Madrid: Ergón; 2010. p. 313-8.
- Wiedemann B, Paul KD, Stern M, Wagner TP, Hirche TO, German CFQA Group. Evaluation of body mass index percentiles for assessment of malnutrition in children with cystic fibrosis. *Eur J Clin Nutr*. 2007;61(1):759-68.
- Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Feranchak AP, Quinton H; Clinical Practice Guidelines on Growth and Nutrition Subcommittee; Ad Hoc Working Group. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. *J Am Diet Assoc*. 2008;108(5):832-9.
- McDonald CM. Validation of a nutrition risk screening tool for children and adolescents with cystic fibrosis ages 2-20 years. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;46(4):438-46.
- Alonso Franch M. Recomendaciones nutricionales en la FQ: consenso 2005. [Monografía en Internet]. Madrid: Fundación Sira Carrasco; 2005 [acceso el 19 de abril de 2011]. Disponible en: <http://www.fundacionfibrosisquistica.org>.
- Olveira Fuster G, Dorado Galindo A, Padilla Galo A, Merino Verdugo J, Miralles Lozano F. Estudio del gasto energético en adultos con fibrosis quística: concordancia entre la calorimetría indirecta y diversas fórmulas estimativas. *Arch Bronconeumol*. 2007;43(7):336-72.
- Olveira Fuster G, Láinez López M. Importancia del soporte nutricional en adultos con fibrosis quística. *Endocrinol Nutr*. 2006;53(5):326-34.
- Trabulsi J, Ittenbach RF, Schall JI, Olsen IE, Yudkoff M, Daikhin Y et al. Evaluation of formulas for calculating total energy requirements of preadolescent children with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr*. 2007;85:144-51.
- Munck A. Nutritional considerations in patients with cystic fibrosis. *Expert Rev Respir Med*. 2010;4(1):47-56.
- Olveira G, Olveira C, Acosta E, Espíldora F, Garrido-Sánchez L, García-Escobar E, et al. Fatty acid supplementation improves respiratory, inflammatory and nutritional parameters in adults with cystic fibrosis. *Arch Bronconeumol*. 2010;46(2):70-7.
- McKarney C, Everard M, N'Diaye T. Omega-3 fatty acids (from fish oils) for cystic fibrosis. *Cochrane database Syst Rev*. 2007;(4):CD002201.
- Van Biervliet S, Devos M, Delhave T, Van Biervliet JP, Robberecht E, Christophe A. Oral DHA supplementation in DeltaF508 homozygous cystic fibrosis patients. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2009;78(2):109-15.
- Jumpsen JA, Brown NE, Thomson AB, Paul Man SF, Goh YK, Ma D et al. Fatty acids in blood and intestine following docosahexaenoic acid supplementation in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2006;5(2):77-84.
- Maqbool A, Stallings VA. Update on fat-soluble vitamins in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2008;14:574-81.
- O'Neil C, Shevill E, Chang AB. Vitamin A Supplementation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(1):CD006751.
- Hall WB, Sparks AA, Aris RM. Vitamin D deficiency in cystic fibrosis. *Int J Endocrinol* [Internet] 2010 [consulta el 30 de abril de 2011]; 2010:[aprox. 9p]. Disponible en: <http://www.hindawi.com/journals/ije/2010/218691>.
- Ferguson JH, Chang AB. Vitamin D supplementation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(4):CD007298.
- Jagannath VA, Federowicz Z, Thaker V, Chang AB. Vitamin K supplementation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(1):CD008482.
- Shamseer I, Adams D, Brown N, Johnson JA, Vohra S. Antioxidant micronutrients for lung disease in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(12):CD007020.
- Ross AC, Manson JE, Abrams S, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the institute of medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(1):53-8.
- Powers SW, Patton SR, Byars KC, Mitchell MJ, Jelalian E, Mulvihill MM et al. Caloric intake and eating behavior in infants and toddlers with cystic fibrosis. *Pediatrics*. 2002;109(5):E75-5.
- Smyth R, Walters S. Oral calorie supplements for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(1):CD000406.
- Martínez Zazo A, Navas López VM, Martínez Costa C, Sánchez Valverde F, Moreno Villares JM, Pedrón Giner C, et al. Home enteral nutrition support in children with cystic fibrosis. Are all patients the same? *J Cyst Fibros*. 2011;10(suppl 1):S74.
- Martínez Costa C, Sierra C, Pedrón Giner C, Moreno Villares JM, Lama R, Codoceo R. Nutrición enteral y parenteral en pediatría. *An Esp Pediatr*. 2000; 52(Supl 3):1-33.
- Braegger C, Decsi T, Dias JA, Hartman C, Kolacek S, Koletzko B, et al. ESPGHAN Committee on Nutrition. Practical approach to paediatric Enteral Nutrition: a comment by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *JPGN*. 2010;51:110-22.
- Report of a Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation. Human Energy requirements [Monografía en Internet]. Rome: FAO Food and Nutrition Technical Report Series 1; 2004 [Consultado el 15 de Abril de 2011]. Disponible en: <http://www.who.int/nutrition/publications/nutrientrequirements/9251052123/en/index.html>



SECCIÓN VIII  
Otras patologías

## Capítulo 29

---

# AFECTACION CARDÍACA

---

### Antonio Baño Rodrigo

Sección de Cardiología. Departamento de Pediatría  
Universidad Autónoma de Madrid. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid

El aumento espectacular en la supervivencia de los enfermos con Fibrosis Quística (FQ) que ha ocurrido en las últimas décadas no ha conseguido evitar, sin embargo, que esta siga siendo una enfermedad letal aún en nuestros días. En el niño mayor y en el adulto la muerte se debe, generalmente, a infección respiratoria crónica, insuficiencia respiratoria y/o *cor pulmonale* con hipertensión pulmonar, y aunque esto último constituye la manifestación cardiovascular más frecuente de esta enfermedad, existen otras que pueden presentarse también en el curso de la misma, afectando no solo al corazón, sino también a los grandes vasos, arterias bronquiales, arteriolas y capilares sistémicos (1).

En los últimos años, el perfil de las complicaciones cardíacas ha cambiado de forma importante. Así, mientras que en la década de los 50 se estimaba que el *cor pulmonale* estaba presente en alrededor del 70% de los lactantes y niños que morían como consecuencia de FQ, en la actualidad el diagnóstico de *cor pulmonale* es mucho más imperceptible y prácticamente inexistente en esas etapas de la vida (2). Además, los signos clínicos de disfunción ventricular derecha son mucho más sutiles y menos evidentes, por lo que solo se terminan confirmando cuando se instaura el cuadro clínico de *cor pulmonale*.

Desde un punto de vista práctico, las complicaciones cardíacas de la FQ pueden ser de dos tipos: *cor pulmonale* secundario a enfermedad pulmonar crónica del niño mayor, lo más frecuente; e insuficiencia cardíaca aguda del lactante con fibrosis miocárdica, más rara.

### *COR PULMONALE*

El término *cor pulmonale* define la alteración en la estructura y/o función del ventrículo derecho, secundaria a las enfermedades que afectan a la función y/o estructura del parénquima pulmonar y/o a su vascularización arterial. Este término no implica necesariamente la presencia de insuficiencia cardíaca derecha (3,4).



## FISIOPATOLOGÍA

El fenómeno patológico inicial es la obstrucción de la vía aérea debido al aumento de secreción de las glándulas mucosas, con retención de un fluido mucoso y anormalmente viscoso, lo que se une a un mal funcionamiento del sistema ciliar. Esta obstrucción bronquial produce en estos enfermos dificultad respiratoria, con hipoventilación y atrapamiento aéreo y, ulteriormente, hipoventilación alveolar, con hipoxemia y vasoconstricción arteriolar pulmonar, fenómenos ambos responsables de la aparición de *cor pulmonale*. La vasoconstricción pulmonar se ve también favorecida por la acidosis y la hipercapnia, siendo el resultado de todo ello el desarrollo de hipertensión pulmonar, que con el tiempo se acompañará de cambios anatómicos irreversibles en la estructura de las arteriolas pulmonares (3).

La afectación ventricular derecha (*cor pulmonale*), bien en forma de dilatación o de hipertrofia, representa una adaptación a esta situación de hipoxemia progresiva y crónica, cuya última manifestación clínica será la aparición de insuficiencia cardíaca. A ello contribuye la depresión miocárdica resultante de la situación metabólica anormal, que explicaría por qué en algunos enfermos esta insuficiencia cardíaca se presenta precozmente, antes incluso de que la presión pulmonar haya alcanzado valores sistémicos (1,5).

En estudios experimentales se ha podido comprobar que en la FQ existe una cantidad anormalmente alta de mediadores inflamatorios (IL-6, IL-1, TNF- $\alpha$ ), que se generan como consecuencia de la inflamación pulmonar, y que actuarían a su vez como potentes depresores de la función miocárdica, por lo que actualmente se piensa que las infecciones pulmonares recurrentes podrían ejercer también una influencia negativa sobre la función cardíaca (6).

Existen también otros factores que podrían contribuir al *cor pulmonale* al acentuar la hipoxemia, como son la existencia de cortocircuitos intrapulmonares, que funcionarían en ambos sentidos, de izquierda a derecha, a través de conexiones entre la circulación bronquial (arterial) y pulmonar (venosa), y de derecha a izquierda, debido a la perfusión de áreas pulmonares mal ventiladas.

El ventrículo izquierdo puede verse también comprometido en estos enfermos debido, por un lado, a las alteraciones metabólicas presentes (hipoxia, acidosis) y, por otro, a la compresión a la que se ve sometido por los movimientos respiratorios exagerados, con abombamiento del septo interventricular hacia el lado izquierdo durante la inspiración, con el compromiso subsiguiente de la función ventricular izquierda (7). La presencia de cierto grado de fibrosis miocárdica puede también contribuir a ello, sobre todo en los últimos estadios de la enfermedad (8).

## CUADRO CLÍNICO

Las manifestaciones clínicas de afectación cardíaca son secundarias al *cor pulmonale* y a la hipertensión pulmonar, y siempre vienen precedidas, en un tiempo variable, por las de la enfermedad broncopulmonar. En un principio, estas manifestaciones clínicas pueden ser total o parcialmente reversibles con el tratamiento adecuado de las infecciones respiratorias, pero a medida que la insuficiencia respiratoria progresa y se hace más rebelde al tratamiento, la insuficiencia ventricular derecha se vuelve también refractaria al tratamiento anticongestivo, hecho que se ve intensificado en estos enfermos por el incremento de la hipoxemia que tiene lugar durante el sueño.

Por otra parte, los signos clínicos de *cor pulmonale* no suelen ser muy evidentes en los enfermos con FQ, debido a que sobre ellos predominan los derivados de la afectación pulmonar, que actúan enmascarándolos. Así, la hiperinsuflación pulmonar aleja los tonos cardíacos, mientras que los diafragmas aplanados nos hacen sospechar hepatomegalia; además de ello, la afectación pulmonar en sí misma puede ser responsable de cianosis y taquipnea.

Por estos motivos, salvo cuando está presente una insuficiencia cardíaca derecha, el diagnóstico de *cor pulmonale* se hace difícil basado exclusivamente en los datos clínicos. Además, es necesario tener en cuenta que en

las enfermedades crónicas de este tipo, el grado de afectación cardíaca puede ser muy variable, encontrándose desde casos con hipertensión pulmonar leve y escasa afectación ventricular derecha, a otros con hipertensión pulmonar grave e insuficiencia cardíaca; aunque ciertamente ambas son, en las actuales Unidades de FQ, de aparición tardía y rara vez se observan durante la infancia.

El hallazgo de hipertensión pulmonar no siempre se sigue de *cor pulmonale*, pero cuando se presenta, constituye un factor pronóstico independiente de evolución fatal en los pacientes con FQ.

La prevalencia de hipertensión pulmonar en niños, incluso en pacientes con enfermedad pulmonar grave, no es muy alta y no es un hallazgo frecuente. Sin embargo, en adolescentes mayores y adultos con enfermedad pulmonar grave se encuentra en alrededor del 30% de los casos, estando la supervivencia claramente reducida en este grupo. Por otro lado, en los pacientes con mejor función pulmonar, la incidencia de hipertensión pulmonar es mucho menor y tienen un mejor pronóstico (9,10).

Finalmente, la insuficiencia ventricular izquierda, aunque se ha descrito también en la infancia, es un fenómeno raro, que cuando ocurre suele ir acompañando a la insuficiencia cardíaca derecha.

## DIAGNÓSTICO

El estudio del ventrículo derecho por las técnicas de imagen convencionales sigue teniendo serias limitaciones. La radiografía de tórax y el electrocardiograma son poco útiles e imprecisos para su valoración (11). La ecocardiografía transtorácica, que es el estándar habitual, tiene también limitaciones debido al perfil cambiante del ventrículo derecho, a su forma irregular, y a la coexistencia frecuente de hiperinsuflación pulmonar que limita la visión de esta cavidad a través del ultrasonido, por lo que a las mediciones anatómicas clásicas han de sumarse otros parámetros ecocardiográficos (relajación ventricular, doppler tisular, tiempos sistólicos, velocidad de propagación de las ondas de flujo) para que realmente la ecocardiografía aporte utilidad en el estudio de la anatomía y, sobre todo, de la función ventricular derecha (12). Otras técnicas como la TC torácica, la RNM y la ventriculografía isotópica, aunque más precisas, son menos repetibles y, por tanto, poco prácticas en el seguimiento de estos enfermos, debiendo limitarse a estudios puntuales (3).

### Radiología

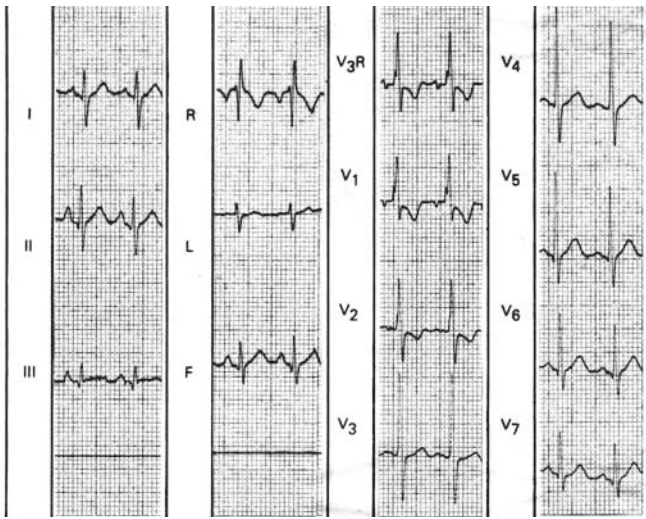
La radiografía de tórax es poco sensible para valorar el grado de afectación cardíaca (11). La hiperinsuflación pulmonar puede enmascarar una dilatación de la arteria pulmonar, y solo en los estadios terminales, cuando se presenta insuficiencia cardíaca, es posible observar la silueta cardíaca claramente agrandada. No obstante, la observación de una punta cardíaca redondeada y levantada podrá sugerir un aumento de tamaño del ventrículo derecho, mientras que la dilatación auricular derecha se pondrá de manifiesto por la presencia de un abombamiento del contorno cardíaco inferior derecho.

En los campos pulmonares suelen existir imágenes de condensación difusas, de tamaño irregular, alternando con zonas de hiperaireación. Los arcos costales están rectificadas, y los diafragmas se observan aplanados. Cuando se presenta hipertensión pulmonar, el tronco y las ramas de la arteria pulmonar se observan dilatadas, y la vascularización periférica está disminuida (isquemia periférica). Existen diferentes pruebas que correlacionan los hallazgos radiológicos con el grado de afectación clínica, siendo esta correlación altamente significativa (13).

### Electrocardiograma

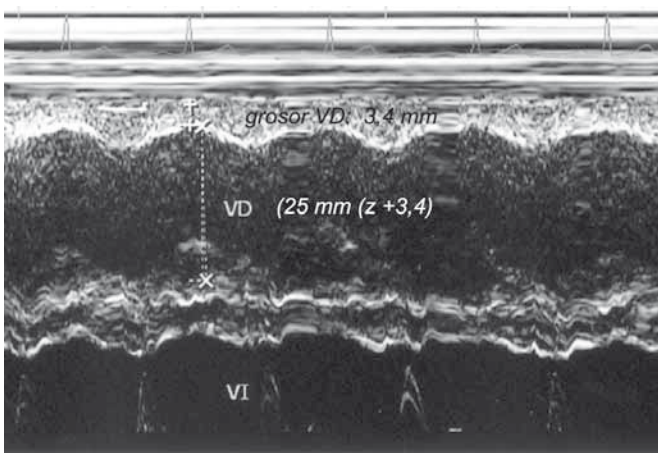
El electrocardiograma no es tampoco un método preciso para valorar la presencia de *cor pulmonale*. La hiperinsuflación pulmonar puede disminuir también la intensidad de los voltajes al alterar la conductividad eléctrica, y encubrir así la presencia de trazados patológicos. Por ello, no es raro encontrar pacientes con signos clínicos de *cor pulmonale* en quienes el electrocardiograma es normal (11).

FIGURA 1



Electrocardiograma de un niño de 8 años con FQ y *cor pulmonale* con hipertensión pulmonar. Bloqueo incompleto de rama derecha, eje derecho, crecimiento auricular y ventricular derechos.

FIGURA 2



Ecocardiograma modo M de un niño de 13 años de edad con FQ. FEV<sub>1</sub> 64%. Engrosamiento y dilatación de ventrículo derecho. VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

La función ventricular derecha, medida por ecocardiografía bidimensional, se mantiene dentro de la normalidad en la mayoría de los pacientes con un grado leve o moderado de afectación clínica, encontrándose seriamente alterada en aquellos en los últimos estadios de gravedad de la enfermedad (22). No obstante, existen estudios que han sido capaces de demostrar un cierto grado de disfunción ventricular subclínica en pacientes jóvenes con FQ y colonización bacteriana crónica, incluso en aquellos clínicamente estables y sin exacerbaciones respiratorias, que afectaría tanto a la función sistólica como a la diastólica ventricular derecha (23).

Cuando se presentan alteraciones electrocardiográficas, estas se caracterizan por una desviación del eje eléctrico hacia la derecha, con ondas R prominentes en precordiales derechas y ondas P altas y picudas (Fig. 1).

Otras veces se pone de relieve la afectación cardíaca por la aparición de una arritmia ventricular.

En niños se ha descrito también la presencia de arritmias ventriculares y de isquemia miocárdica grave transitoria sugestiva de infarto de miocardio no-transmural (no-Q) (14).

### Ecocardiograma

La utilización de la ecocardiografía en el estudio de esta enfermedad sigue siendo un método sencillo y fácilmente repetible en el seguimiento de los enfermos con FQ, aportando datos útiles para el análisis de ambos ventrículos y de las presiones pulmonares, permitiendo la detección precoz de la presencia de *cor pulmonale* (12,15).

Desde los años 70 y 80 se sabe que en los enfermos con FQ se desarrolla un aumento del espesor y tamaño del ventrículo derecho (16,17). Este rasgo constituye el primer hallazgo ecocardiográfico, el cual constituiría un mecanismo compensador que se pondría en marcha frente a la sobrecarga de presión debida al aumento de las resistencias pulmonares por la hipoxia. En nuestra experiencia, la dilatación suele preceder a la hipertrofia, siendo ambas objetivables en la ecocardiografía en modo M y bidimensional (Fig. 2).

Igualmente, ha podido comprobarse que el tamaño del ventrículo derecho y los tiempos sistólicos derechos, se correlacionan significativamente con los puntajes clínicos de evaluación de la enfermedad (Shwachman-

Finalmente, en los casos graves, el compromiso ventricular derecho acaba afectando también al izquierdo que acaba igualmente alterándose en una tercera parte de ellos (22,24).

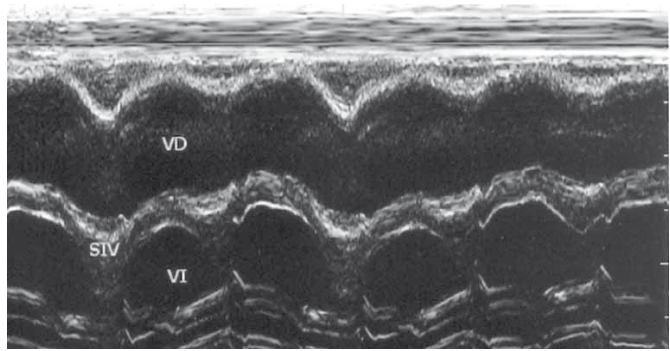
Por otra parte, en los enfermos con FQ se encuentran variaciones cíclicas respiratorias de las dimensiones telediastólicas de ambos ventrículos, que parecen deberse a una exageración de las variaciones fisiológicas que normalmente se observan asociadas a la respiración (25) (Fig. 3). Esto, junto al hecho de haberse observado anomalías en la curvatura del septo interventricular, en forma de aplanamiento o inversión de la misma, podría, al alterar la geometría ventricular, contribuir al desarrollo de fibrosis y a las alteraciones en la función ventricular izquierda que en ocasiones se observan en los casos graves (7).

La técnica del Doppler permite cuantificar, de forma indirecta, la presencia de hipertensión pulmonar a través de la medición, cuando exista, de la regurgitación tricuspídea (Fig. 4). En ausencia de esta, la evaluación de la presión pulmonar puede representar un problema clínico y, en estos casos, el análisis por Doppler del flujo pulmonar ha demostrado que puede ser muy útil en su valoración (26). Así, un acortamiento del tiempo de aceleración pulmonar, con cifras inferiores a 100 ms se ha comprobado que es un índice fiable de gravedad y que se correlaciona con la presencia de presiones pulmonares elevadas.

También, valores de los cocientes período preeyectivo pulmonar/tiempo de eyección ventricular derecho (por encima de lo normal), y del tiempo de aceleración pulmonar/tiempo de eyección ventricular derecho (por debajo de lo normal) en la onda de flujo pulmonar, son altamente sugestivos de hipertensión pulmonar (27).

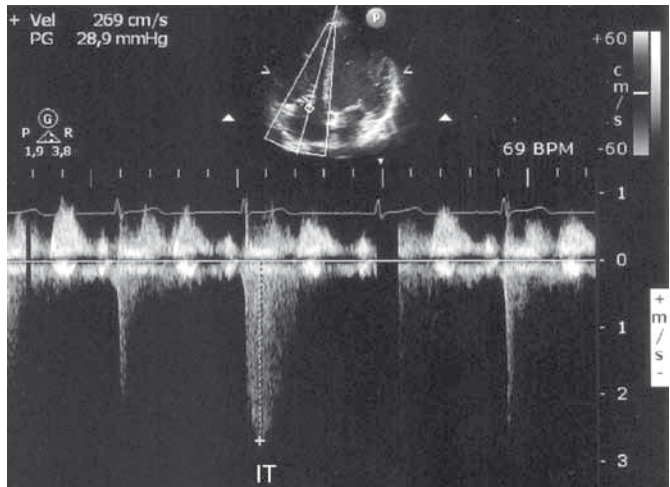
La relajación ventricular también se afecta en estos enfermos, habiéndose observado alteraciones en el flujo tricuspídeo con elevación de la onda A y disminución del cociente E/A, que son más importantes a medida que la presión pulmonar aumenta (23,28,29) (Fig. 5). Alteraciones semejantes se han descrito también en el patrón de llenado diastólico ventricular izquierdo, incluso en etapas iniciales de la enfermedad, sugiriendo que la relajación ventricular se acaba afectando en ambos ventrículos (30).

FIGURA 3



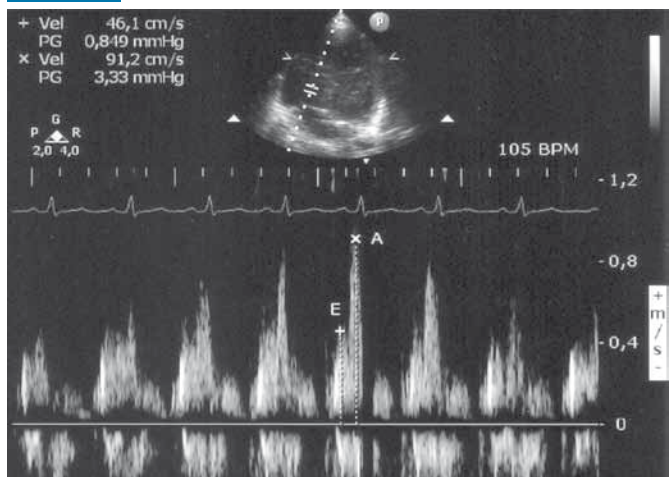
Ecocardiograma modo M de una niña de 7 años con FQ. FEV<sub>1</sub> 53%. Movimiento anormal del septo interventricular que traduce las variaciones respiratorias del tamaño de ambos ventrículos (VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo; SIV: septo interventricular).

FIGURA 4



Doppler continuo del flujo a través de la válvula tricúspide en un varón de 15 años de edad con FQ. FEV<sub>1</sub> 88%. Insuficiencia de la válvula tricúspide, que permite estimar una presión pulmonar de 39 mmHg (IT: insuficiencia tricúspide).

FIGURA 5

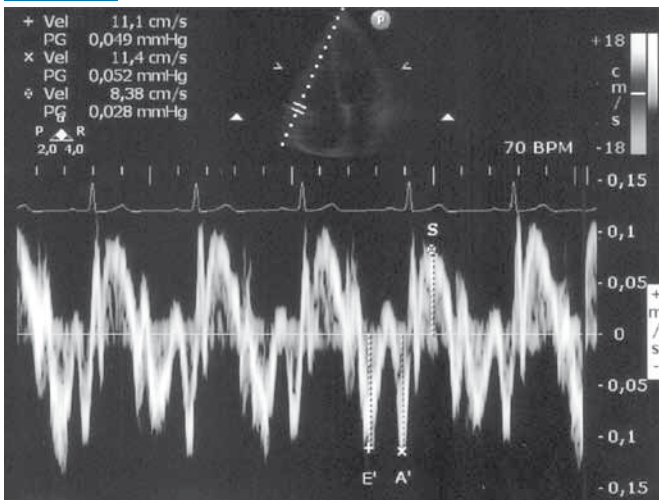


Doppler pulsado del flujo a través de la válvula tricúspide en una niña de 12 años con FQ. Alteración de la relajación ventricular derecha. Onda E menor que A.

Las variaciones fisiológicas del flujo tricuspídeo durante la respiración, se encuentran también exageradas respecto a la normalidad, con aumento importante durante la inspiración, y disminución del tamaño de las ondas durante la espiración.

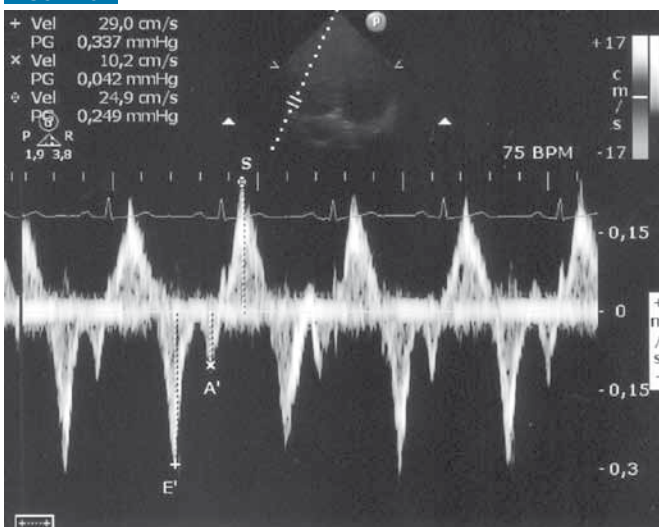
El análisis por ecocardiografía Doppler tisular (DT) se ha demostrado igualmente útil en el estudio de la función ventricular derecha en pacientes con FQ (23,31). En los adultos, una velocidad sistólica pico del miocardio ventricular derecho inferior a 11,5 cm/s predice disfunción ventricular derecha con una alta sensibilidad y especificidad. Aunque los valores anormales para niños todavía no están bien determinados, se estima que valores significativamente diferentes a la normalidad para el mismo grupo de edad también indicarían disfunción ventricular derecha (Fig. 6).

**FIGURA 6A**



Doppler tisular del anillo tricúspide. Niño de 13 años de edad con FQ. FEV<sub>1</sub> 64%. Velocidad sistólica (S) pico del miocardio ventricular derecho disminuida (8,4 cm/s). Ondas diastólicas (E' y A') igualadas.

**FIGURA 6B**



Doppler tisular del anillo tricúspide. Mujer de 17 años sana. Onda S normal (24,9 cm/s). Onda E' mayor que A'.

Igualmente, la excursión sistólica del anillo tricuspídeo (TAPSE) también ha demostrado correlacionarse con la función sistólica del ventrículo derecho, estando deprimida en los pacientes con FQ grave (29,32).

En algunos pacientes será preciso descartar la presencia de una comunicación interauricular, sobre todo cuando la hipoxemia que se detecta sea desproporcionada respecto a la enfermedad pulmonar. Este fenómeno puede explicar la presencia de cianosis y empeoramiento de la hipoxemia con el ejercicio, así como la posibilidad de émbolos paradójicos al colocar vías venosas centrales en estos enfermos (33).

En estudios realizados en pacientes adultos, el estudio ecocardiográfico secuencial sugiere que los enfermos con un espesor ventricular derecho mayor de 4 mm, diámetro interno superior a 30 mm, cociente sistólico derecho superior a 0,40 e hipomotilidad del septo interventricular, fallecen en un corto espacio de tiempo (21).

### Radioisótopos

Los estudios de función ventricular derecha e izquierda, utilizando técnicas de primer paso con isótopos radiactivos (<sup>99m</sup>Tc), han puesto también de manifiesto la presencia de alteraciones en la función de ambos ventrículos, más intensas cuanto mayor es el grado de gravedad de la enfermedad. Estas alteraciones se hacen más evidentes al someter al enfermo a un esfuerzo físico (8,34).

### TRATAMIENTO

En el momento actual, no existe un método terapéutico adecuado, aparte del control de la enfermedad subyacente, para prevenir la progresión del *cor pulmonale* en este tipo de pacientes.

El empleo de diuréticos, la administración de oxígeno y el uso de vasodilatadores pulmonares, aisladamente o en combinación, han demostrado su eficacia disminuyendo la presión de llenado del ventrículo derecho y la presión de la arteria pulmonar, pero sin cambiar el curso natural de la enfermedad, que viene dado por las complicaciones respiratorias.

En los últimos años se han empleado muchos procedimientos para tratar la insuficiencia ventricular derecha y reducir la presión pulmonar en los pacientes clínicamente estables. El empleo de diuréticos y digoxina en la insuficiencia cardíaca derecha no ha mejorado la supervivencia, y en determinadas condiciones pueden ser incluso perjudiciales. Otros medicamentos con efecto vasodilatador como el nifedipino, diltiazem, fentolamina, tolazolina y la hidralazina se han usado para tratar de reducir las presiones pulmonares, incluso más recientemente se han utilizado el epoprostenol, análogos de la prostaciclina, inhibidores de la fosfodiesterasa y los antagonistas de los receptores de la endotelina, pero no existen evidencias de sus beneficios a largo plazo; es más, con ellos tampoco parece mejorar la función cardíaca, ya sea en reposo o durante el ejercicio (3,35). El único vasodilatador pulmonar selectivo que ha demostrado disminuir la presión pulmonar y las resistencias vasculares pulmonares, y mejorar la función ventricular derecha, es sin duda, el oxígeno (3,36).

Por todo ello, una vez establecida la insuficiencia cardíaca, su tratamiento es complicado, ya que las medidas para combatirla, como el reposo en cama y la restricción de la ingesta de sodio, tienen un efecto negativo sobre la enfermedad de base (1). En cualquier caso, en presencia de fallo cardíaco está indicado el tratamiento con digital, que de hecho mejora la función ventricular derecha, pero que en ningún caso consigue prolongar la vida del enfermo. Así pues, el pronóstico de la insuficiencia cardíaca es malo, pese a lo agresivo que pueda ser el tratamiento. En este sentido, algunos autores han encontrado que la supervivencia a partir de ese momento difícilmente supera los 8 a 10 meses (37). En los niños su aparición es excepcional, sobre todo en aquellos pacientes que están siendo seguidos en una unidad especializada de FQ, hecho que se ha demostrado que constituye un factor pronóstico importante para la supervivencia (38).

Finalmente, dado que virtualmente todos los pacientes con FQ mueren de insuficiencia respiratoria o cardiorrespiratoria, el trasplante pulmonar es una medida a tener en cuenta en los últimos estadios de la enfermedad (39,40). Las curvas actuariales publicadas hablan de una supervivencia superior al 50% a los 5 años, constituyendo en la actualidad una alternativa real para los pacientes con FQ en fase terminal (41-44).

## FIBROSIS MIOCÁRDICA

La fibrosis miocárdica es una forma rara de afectación cardíaca en la FQ, que se manifiesta en forma de una miocardiopatía grave, y que se caracteriza por la aparición masiva de múltiples focos de necrosis y fibrosis de predominio en el miocardio ventricular izquierdo, con desaparición de las fibras miocárdicas en su seno y escaso infiltrado inflamatorio (45,46).

Su incidencia varía entre el 0% y el 13% de todos los casos de FQ, según las series, aunque seguramente estas series se refieren a un amplio abanico de afectación ventricular izquierda que va desde las formas fulminantes hasta aquellas con afectación difusa leve del miocardio ventricular izquierdo, siendo estas últimas subclínicas (47,48).

La forma grave se presenta generalmente antes de los dos años de edad, manifestándose clínicamente como una miocardiopatía congestiva que se acompaña de insuficiencia cardíaca aguda de curso fatal. La causa de ello no se conoce todavía, aunque se ha especulado con la presencia de alteraciones en la circulación linfática del corazón. No obstante, lo más probable es que su origen esté en la suelta al torrente circulatorio de enzimas proteolíticas activos procedentes de la destrucción pancreática (46).

A la exploración suele observarse cardiomegalia y congestión vascular en la radiografía de tórax. El electrocardiograma puede presentar alteraciones del ritmo, con voltajes anormalmente disminuidos o elevados y trastornos de la repolarización, sugiriendo pericarditis, miocarditis o fibroelastosis endocárdica. En el ecocardiograma las cavidades izquierdas están dilatadas y la función ventricular deprimida (26).

El tratamiento indicado es la utilización de digital, vasodilatadores y diuréticos, aunque los resultados son malos y el enfermo suele fallecer de forma rápida en un corto espacio de tiempo.

Aunque la fibrosis miocárdica generalizada, tal y como se ha expuesto, es un fenómeno raro y de curso rápido y fatal en algunos niños, existen evidencias recientes que prueban la presencia de cierto grado de fibrosis ventricular izquierda, sobre todo a medida que la enfermedad avanza, y que sería responsable del deterioro de la función ventricular izquierda que puede observarse en los últimos estadios de la enfermedad en muchos de estos pacientes (8,49).

## BIBLIOGRAFÍA

- Moss AJ. The cardiovascular system in cystic fibrosis. *Pediatrics*. 1982;70(5):728-41.
- Royce SW. Cor pulmonale in infancy and early childhood; report on 34 patients, with special reference to the occurrence of pulmonary heart disease in cystic fibrosis of the pancreas. *Pediatrics*. 1951;8(2):255-74.
- Weitzenblum E, Chaouat A. Cor pulmonale. *Chron Respir Dis*. 2009;6(3):177-85.
- Chronic cor pulmonale. Report of an expert committee. *Circulation*. 1963;27:594-615.
- Bright-Thomas RJ, Webb AK. The heart in cystic fibrosis. *JR Soc Med*. 2002;95 Suppl 41:2-10.
- Kelly RA, Smith TW. Cytokines and cardiac contractile function. *Circulation*. 1997;95(4):778-81.
- Jacobstein MD, Hirschfeld SS, Winnie G, Doershuk C, Liebman J. Ventricular interdependence in severe cystic fibrosis. A two-dimensional echocardiographic study. *Chest*. 1981;80(4):399-404.
- De Wolf D, Franken P, Piepsz A, Dab I. Left ventricular perfusion deficit in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 1998;25(2):93-8.
- Rovedder PM, Ziegler B, Pinotti AF, Menna Barreto SS, Dalcin Pde T. Prevalence of pulmonary hypertension evaluated by Doppler echocardiography in a population of adolescent and adult patients with cystic fibrosis. *J Bras Pneumol*. 2008;34(2):83-90.
- Fraser KL, Tullis DE, Sasson Z, Hyland RH, Thornley KS, Hanly PJ. Pulmonary hypertension and cardiac function in adult cystic fibrosis: role of hypoxemia. *Chest*. 1999;115(5):1321-8.
- Oswald-Mammosser M, Oswald T, Nyankiye E, Dickele MC, Grange D, Weitzenblum E. Non-invasive diagnosis of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. Comparison of ECG, radiological measurements, echocardiography and myocardial scintigraphy. *Eur J Respir Dis*. 1987;71(5):419-29.
- Naeije R, Torbicki A. More on the noninvasive diagnosis of pulmonary hypertension: Doppler echocardiography revisited. *Eur Respir J*. 1995;8(9):1445-9.
- te Meeran GJ, Dankert-Roelse J, Martijn A, van Woerden HH. A comparison of the Shwachman, Chrispin-Norman and Brasfield methods for scoring of chest radiographs of patients with cystic fibrosis. *Pediatr Radiol*. 1985;15(2):98-101.
- Aronson DC, Heymans HS, la Riviere AV, Naeff MS. Nontransmural myocardial infarction as a complication of untreated cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1990;10(1):126-30.
- Baño Rodrigo A. Fibrosis Quística. En: Baño Rodrigo A, editor. *Cardiopatías Adquiridas*. Madrid: SCG S.A.; 1997. p. 69-7.
- Gewitz M, Eshaghpour E, Holsclaw DS, Miller HA, Kawai N. Echocardiography in cystic fibrosis. *Am J Dis Child*. 1977;131(3):275-80.
- Allen HD, Taussig LM, Gaines JA, Sahn DJ, Goldberg SJ. Echocardiographic profiles of the long-term cardiac changes in cystic fibrosis. *Chest*. 1979;75(4):428-33.
- Ryssing E. Assessment of cor pulmonale in cystic fibrosis by echocardiography. *Acta Paediatr Scand*. 1977;66(6):753-6.
- Baño A, Brañas P, Tamariz A, Rodríguez Serrano F, López Saldaña D, Ibáñez M, et al. Ecocardiografía-Doppler en adolescentes con fibrosis quística. Su correlación con parámetros clínicos y de función pulmonar. *An Esp Pediatr*. 1998; Supl 112:119.
- Baño Rodrigo A, Tamariz-Martel A, Cuellas C, Moreno R, Cubero C. Hallazgos ecocardiográficos en niños con fibrosis quística. Su correlación con los scores de severidad de la enfermedad. *Rev Esp Cardiol*. 2000;53(Supl 2):204-5.
- Lester LA, Egge AC, Hubbard VS, Camerini-Otero CS, Fink RJ. Echocardiography in cystic fibrosis: A proposed scoring system. *J Pediatr*. 1980;97(5):742-8.
- Hofmann H, Vogt L, Völkner E. Quantitative two-dimensional echocardiography. Study results in patients with cystic fibrosis. *Kinderarztl Prax*. 1990;58(10):523-30.
- Ionescu AA, Ionescu AA, Payne N, Obieta-Fresnedo I, Fraser AG, Shale DJ. Subclinical right ventricular dysfunction in cystic fibrosis. A study using tissue Doppler echocardiography. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(5):1212-8.
- Chipps BE, Alderson PO, Roland JM, Yang S, van Aswegen A, Martinez CR, et al. Noninvasive evaluation of ventricular function in cystic fibrosis. *J Pediatr*. 1979;95(3):379-84.
- Morin DP, Cottrill CM, Johnson GL, Wilson HD, Vine DL, Noonan JA. Effect of respiration on the echocardiogram in children with cystic fibrosis. *Pediatrics*. 1980;65(1):44-9.
- Paditz E, Paul KD, Rupprecht E, Hoffmann C. Doppler echocardiographic diagnosis of pulmonary hypertension in children with mucoviscidosis. *Pneumologie*. 1990;44(10):1157-60.
- Kitabatake A, Inoue M, Asao M, Masuyama T, Tanouchi J, Morita T, et al. Noninvasive evaluation of pulmonary hypertension by a pulsed Doppler technique. *Circulation*. 1983;68(2):302-9.
- Li X, Hofelich B, Schmaltz AA. Change in right ventricular diastolic function in children and adolescents with mucoviscidosis—a Doppler echocardiographic study. *Pneumologie*. 1994;48(10):750-3.
- Florea VG, Florea ND, Sharma R, Coats AJ, Gibson DG, Hodson ME, et al. Right ventricular dysfunction in adult severe cystic fibrosis. *Chest*. 2000;118(4):1063-8.
- Johnson GL, Kanga JF, Moffett CB, Noonan JA. Changes in left ventricular diastolic filling patterns by Doppler echocardiography in cystic fibrosis. *Chest*. 1991;99(3):646-50.
- Meluzín J, Spinarová L, Bakala J, Toman J, Krejčí J, Hude P, et al. Pulsed Doppler tissue imaging of the velocity of tricuspid annular systolic motion; a new, rapid, and non-invasive method of evaluating right ventricular systolic function. *Eur Heart J*. 2001;22(4):340-8.
- Ueti OM, Camargo EE, Ueti Ade A, de Lima-Filho EC, Nogueira EA. Assessment of right ventricular function with Doppler echocardiographic indices derived from tricuspid annular motion: comparison with radionuclide angiography. *Heart*. 2002;88(3):244-8.
- Davidson A, Chandrasekaran K, Guida L, Holsclaw DS Jr. Enhancement of hypoxemia by atrial shunting in cystic fibrosis. *Chest*. 1990;98(3):543-5.

34. Matthay RA, Berger HJ, Loke J, Dolan TF, Fagenholz SA, Gottschalk A, et al. Right and left ventricular performance in ambulatory young adults with cystic fibrosis. *Br Heart J*. 1980;43(4):474-80.
35. Canny GJ, de Souza ME, Gilday DL, Newth CJ. Radionuclide assessment of cardiac performance in cystic fibrosis. Reproducibility and effect of theophylline on cardiac function. *Am Rev Respir Dis*. 1984;130(5):822-6.
36. Geggel RL, Dozor AJ, Fyler DC, Reid LM. Effect of vasodilators at rest and during exercise in young adults with cystic fibrosis and chronic cor pulmonale. *Am Rev Respir Dis*. 1985;131(4):531-6.
37. Stern RC. Cystic fibrosis: recent developments in diagnosis and treatment. *Pediatr Rev*. 1986;7(9):276-86.
38. Lebecque P, Leonard A, De Boeck K, De Baets F, Malfroot A, Casimir G, et al. Early referral to cystic fibrosis specialist centre impacts on respiratory outcome. *J Cyst Fibros*. 2009;8(1):26-30.
39. Whitehead B, Helms P, Goodwin M, Martin I, Scott JP, Smyth RL, et al. Heart-lung transplantation for cystic fibrosis. 2: Outcome. *Arch Dis Child*. 1991 Sep;66(9):1022-6.
40. de Leval MR, Smyth R, Whitehead B, Scott JP, Elliott MJ, Sharples L, et al. Heart and lung transplantation for terminal cystic fibrosis. A 4 1/2-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1991;101(4):633-42.
41. Hofer M, Benden C, Inci I, Schmid C, Irani S, Speich R, et al. True survival benefit of lung transplantation for cystic fibrosis patients: the Zurich experience. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28(4):334-9.
42. Alvarez A, Algar FJ, Santos F, Lama R, Baamonde C, Cerezo F, et al. Pediatric lung transplantation. *Transplant Proc*. 2005;37(3):1519-22.
43. Ambrosi P, Noirclerc M, Wernert F, Bach S, Bernard PJ, Luccioni R. Favorable outcome of severe right cardiac insufficiency after bipulmonary transplantation. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1994;87(7):945-7.
44. Davis PB. Cystic fibrosis since 1938. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(5):475-82.
45. Nezelof C, LeSec G. Multifocal myocardial necrosis and fibrosis in pancreatic diseases of children. *Pediatrics*. 1979;63(3):361-8.
46. Guesnu M, Feigelson J, Travert G, Vidailhet M, Navarro J. High level of immunoreactive circulating trypsin in primary myocardiodiopathy in cystic fibrosis. *Arch Fr Pediatr*. 1982;39(2):127-8.
47. Nezelof C, Lancret P. Lesions of myocardial fibrosis during fibrocystic disease of the pancreas. *Arch Fr Pediatr*. 1959;16:1035-46.
48. González MP, Suárez L, Camarero C, Escobar H. Myocardial fibrosis in 2 children with cystic fibrosis. *An Esp Pediatr*. 1987;27(5):382-4.
49. Ambrosi P, Chazalettes JP, Viard L, Raynaud M, Faugere G, Noirclerc M, et al. L'atteinte ventriculaire gauche des mucoviscidoses après l'âge de 2 ans. *Arch Fr Pediatr*. 1993;50(8):653-6.





## Capítulo 30

# ALTERACIÓN DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA

### **Diana Madruga Acerete**

Unidad Gastroenterología-Nutrición. Unidad de Fibrosis Quística  
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid

### **Rosa M<sup>a</sup> Girón Moreno**

Servicio de Neumología. Instituto La Princesa de Investigación Sanitaria  
Unidad de Fibrosis Quística Interhospitalaria Hospital Infantil Universitario  
Niño Jesús-Hospital General Universitario Gregorio Marañón-Hospital  
Universitario La Princesa. Madrid

## INTRODUCCIÓN

La osteopenia y osteoporosis en los pacientes con Fibrosis Quística (FQ) son complicaciones frecuentes de etiología multifactorial. Fueron descritas por primera vez en 1979, existiendo en la actualidad cientos de publicaciones en este campo. El impacto de la enfermedad crónica y los múltiples tratamientos se reconocen como factores que favorecen la resorción ósea en detrimento de la formación. Por lo general, la osteoporosis ha sido considerada una enfermedad de adultos, pero existen cada vez más datos que indican que comienza a desarrollarse ya en la infancia. La pérdida de masa ósea se inicia en la tercera década de la vida y continúa con una disminución constante (alrededor de 1% anual) a partir del pico de masa ósea que se alcanza en la edad adulta temprana. Por ello, no alcanzar un pico de masa ósea óptimo se considera un factor de riesgo significativo con la consecuente posibilidad de padecer osteoporosis en años posteriores (1).

Osteopenia y osteoporosis son dos términos que definen la pérdida de masa ósea en grados diferentes. Osteopenia es un concepto que ha comenzado a usarse desde que existen procedimientos que miden cuantitativamente la densidad mineral ósea (DMO). Osteoporosis es el trastorno metabólico que produce disminución de la cantidad de hueso con reducción de la masa ósea y deterioro de la microestructura del tejido óseo, con el consiguiente aumento de la fragilidad ósea y la susceptibilidad a fracturas.

Debido a una mayor supervivencia en FQ y a la disponibilidad del trasplante pulmonar en las fases terminales de la enfermedad, la mayoría de los pacientes llegan a la edad adulta con alto riesgo de padecer osteopenia u osteoporosis. Por ello, la profilaxis y tratamiento de la alteración metabólica ósea se consideran como un objetivo más en el tratamiento base de la enfermedad.

## CRECIMIENTO Y MINERALIZACIÓN ÓSEA

El crecimiento del esqueleto y su mineralización tienen lugar durante la infancia, pubertad y adolescencia. La masa ósea es la consecuencia del equilibrio entre la formación y resorción ósea, y su evolución se produce con un aumento desde el nacimiento hasta una edad comprendida entre los 20 y los 25 años. El “pico de masa ósea”, o la máxima cantidad de hueso formada, depende de múltiples factores (1,2). La acumulación y el mantenimiento de la sustancia ósea son resultado de un proceso continuo de formación, fundamentalmente por la intervención de los osteoblastos, y de resorción, facilitada por los osteoclastos. Durante la infancia predomina el proceso de formación, lo que genera un aumento neto de la masa y el tamaño óseo. En la osteoporosis existe tanto un déficit en la diferenciación como en la síntesis de la matriz colágena. Se ha demostrado que la adquisición de un adecuado pico de masa ósea es el factor más importante en la prevención de la osteoporosis del adulto.

### TEJIDO ÓSEO: COMPOSICIÓN Y ESTRUCTURA

El hueso es un tejido conectivo mineralizado, de composición heterogénea y estructura compleja, muy dinámico y vascularizado, en el que se pueden diferenciar los siguientes componentes:

#### Matriz orgánica

Representa el 30-35% del volumen total del hueso. Está constituida mayoritariamente (95%) por fibras de colágeno tipo I. El 5% restante está formado por la sustancia fundamental, que contiene líquido extracelular y proteínas óseas no colágenas sintetizadas por los osteoblastos, entre las que se encuentran:

- Glicoproteínas, como la fosfatasa alcalina y las proteínas con secuencia RGD (Arg-Gli-Asp), como osteopontina, sialoproteína, fibronectina y osteonectina, que facilitan el anclaje de las células en la matriz osteoide, desempeñando un importante papel en la mineralización ósea.
- Proteoglicanos, que participan en la morfogénesis ósea y en la modulación de la actividad de los distintos factores de crecimiento.
- Proteínas con ácido gamma-carboxiglutámico, como la osteocalcina y la proteína osteoide. Ambas proteínas estimulan la mineralización de la matriz orgánica y facilitan la adhesión de las células óseas a esta.
- Factores de crecimiento, que constituyen un grupo numeroso de polipéptidos que intervienen en diferentes procesos del metabolismo óseo, como el factor de crecimiento insulínico tipo 1 y 2 (IGF-1 e IGF-2), que estimulan la síntesis de colágeno tipo I y participan en la interacción de los osteoblastos-osteoclastos; los factores de crecimiento transformante-beta 1 (TGF- $\beta$ 1), que estimulan la síntesis de colágeno tipo I y de proteínas no colágenas; el factor estimulante de colonias de los macrófagos (M-CSF) y el ligando del receptor activador del factor nuclear kappa B (RANKL), dos productos segregados por los osteoblastos y necesarios para la diferenciación de los osteoclastos; y la osteoprotegerina (OPG), que es un receptor soluble de la familia de los receptores del factor de necrosis tumoral (TNF), que actúa inhibiendo la interacción del ligando RANKL a su receptor activador (RANK) (1-4).

#### Matriz inorgánica

Representa el 65-70% del volumen total del hueso. Está formada mayoritariamente por sales de calcio y fosfato, organizadas en forma de cristales de fosfato básico de calcio: hidroxiapatita.

#### Componente celular

Representa el 2% de la materia orgánica del hueso y está formado por osteoblastos, osteocitos y osteoclastos, que son los responsables de la formación, mineralización y remodelación óseas (resorción-destrucción del hueso y formación del hueso nuevo) (3).

## REGULACIÓN DEL METABOLISMO ÓSEO

El crecimiento óseo en tamaño y forma se lleva a cabo a través de la cooperación de células responsables de la formación, mineralización y resorción de la matriz ósea. En el tejido óseo existen dos estirpes celulares con orígenes y funciones bien diferenciadas: los preosteoblastos, los osteoblastos (responsables de la síntesis de matriz ósea a través de su integración en unidades de remodelado óseo, y de la regulación de la actividad de los osteoclastos a través de la síntesis de citoquinas y factores de crecimiento), los osteocitos (células maduras de origen mesenquimal, localizadas en el interior de la matriz ósea, que provienen de la diferenciación de los osteoblastos), y los osteoclastos de origen hematopoyético (5).

La naturaleza dinámica del esqueleto es posible gracias al proceso de **remodelado óseo** que puede definirse como la acción coordinada de los osteoclastos (células destructoras de hueso) y de los osteoblastos (células formadoras de hueso), así como de los osteocitos dentro de la matriz ósea y de las células lineales derivadas de los osteoblastos, que cubren la superficie del hueso. La acción coordinada de estas células es lo que se conoce como “la unidad multicelular básica”.

Se pueden seguir tres fases en el remodelado:

- Fase de iniciación (osteoclastogénesis): incluye el reclutamiento de precursores de osteoclastos y de su diferenciación y activación hasta osteoclastos maduros, así como el mantenimiento de la resorción ósea. La iniciación de la osteoclastogénesis es dependiente de la interacción entre los precursores de los osteoclastos y de las células lineales osteoblásticas; estas últimas expresan RANKL y M-CSF, interaccionan con sus respectivos receptores expresados en las células hematopoyéticas, y dan lugar a osteoclastos maduros y activos. Las células lineales también expresan OPG, receptor señuelo, que inhibe la formación de osteoclastos, ya que es capaz de bloquear la interacción de RANKL con RANK; de esta manera, la proporción RANKL/OPG es importante en la regulación de la resorción ósea. Algunos factores solubles pueden aumentar la osteoclastogénesis por inducción del RANKL en los osteoblastos. Dichos factores incluyen la paratohormona (PTH), la hormona tiroidea, el TNF- $\alpha$ , la interleucina (IL)-1, la IL-11 y la prostanglandina (PG) E2.
- Fase de transición: período en el que se inhibe la resorción ósea. Los osteoclastos entran en apoptosis, y se reclutan y diferencian los osteoblastos. En esta fase, la superficie reabsorbida se prepara para la formación de hueso nuevo.
- Fase de terminación: mucho más larga; dura alrededor de 3 meses, ya que los osteoblastos tardan mucho en generar el nuevo hueso. Incluye la formación de nueva materia osteoide, la mineralización de la fase orgánica y la entrada en una situación de quiescencia. Durante esta fase, la diferenciación osteoclástica está aparentemente inhibida por la acción de la OPG, que se produce en gran cantidad por los osteoblastos. El acoplamiento entre resorción y neoformación tiene un ritmo propio que puede ser modificado en condiciones fisiológicas (actividad física o crecimiento), patológicas (inmovilización, carencias hormonales, procesos inflamatorios o aporte inadecuado de nutrientes) o en respuesta a agentes terapéuticos (2-6).

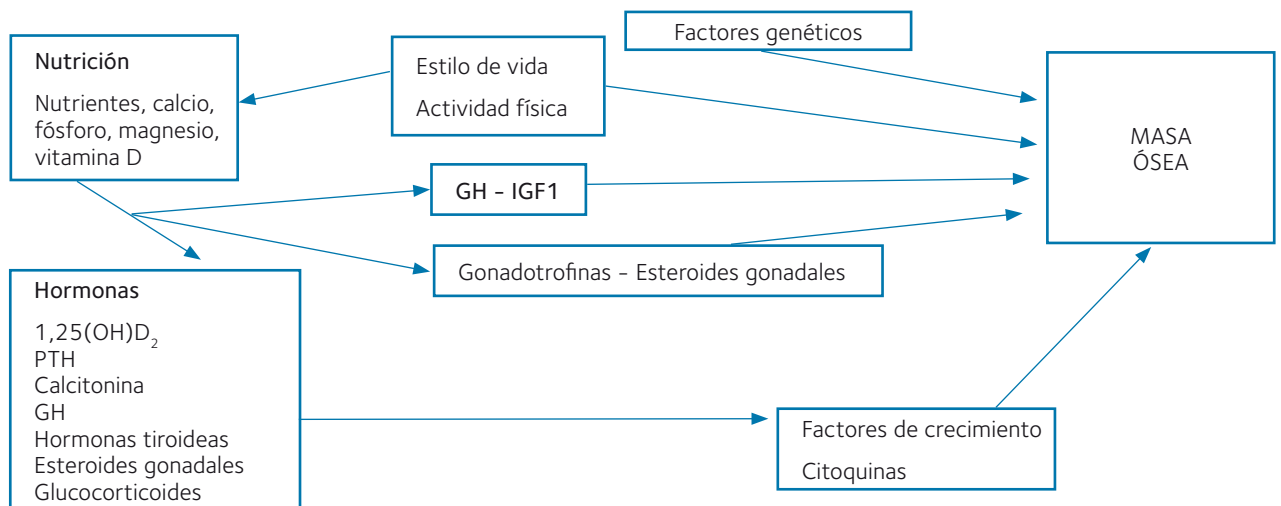
## FACTORES REGULADORES DE LA MASA ÓSEA

Factores tanto extrínsecos como intrínsecos intervienen en la determinación del pico de masa ósea de un individuo. Los factores intrínsecos (carga genética, raza y sexo) no son modificables y pueden explicar entre el 60 y el 80% de la variabilidad de la masa ósea en la población. Los factores extrínsecos con posibilidad de ser modificados (dieta, medio hormonal y enfermedad de base) comprenden una parte significativa de la variabilidad en la masa ósea definitiva (1,2).

Múltiples hormonas desempeñan un papel esencial en la regulación del proceso de mineralización de la matriz ósea. Algunas, como el calcitriol, la PTH y la calcitonina regulan el metabolismo fosfocálcico. Otras son hormonas sistémicas con efectos en numerosos tejidos del organismo, como son la hormona de crecimiento (GH), la insulina, hormonas tiroideas, andrógenos, estrógenos y glucocorticoides. Junto a estas hormonas, se han ido identificando una serie de factores locales de crecimiento, como TGF- $\beta$ 1, factor de crecimiento fibroblástico, factor de crecimiento plaquetario, PG, endotelina e incluso citoquinas. La insulina, la GH, hormonas tiroideas, esteroides gonadales y somatomedinas promoverán la neoformación ósea; por el contrario, los glucocorticoides, PG, citoquinas y endotelinas estarán implicadas de forma negativa en el complejo mecanismo de la mineralización (Fig. 1) (7).

FIGURA 1

## FACTORES REGULADORES DE LA MASA ÓSEA



PTH: paratohormona. GH: hormona de crecimiento. IGF1: factor de crecimiento insulínico tipo 1.

En la etiología de la osteopenia de pacientes con FQ, más que una alteración primaria, se valora un carácter "multifactorial", existiendo una reducción en la masa ósea, con alteración en la formación ósea, una pérdida acelerada o una combinación de ambas, sin olvidar el efecto de diversas terapias por tiempos prolongados. La mineralización y la formación de matriz ósea juegan un papel preponderante, encontrando que la matriz ósea tiene un bajo nivel de mineralización ósea y una DMO reducida. En general, se sugiere que un Z-score de -2 desviaciones estándar (DS), va unido a una variación de la DMO del 20%, y en pacientes con FQ, una reducción del Z-score de -1 DS, dobla el riesgo para fracturas osteoporóticas. En la FQ existe un incremento de prevalencia de fracturas y cifosis aproximadamente tres décadas antes que la población general (2,7).

Los estudios en histomorfometría ósea en FQ son limitados; la mayoría de estos trabajos han revelado que la formación ósea, tanto en hueso trabecular como cortical, estaba reducida hasta en un 50% y que la mineralización estaba retardada. En un estudio realizado en autopsias de pacientes con FQ trasplantados, se ha observado una reducción del número y una disminución de la biosíntesis potencial de los osteoblastos, con un aumento en el número de osteoclastos y un aumento de la actividad de resorción (8,9).

Existen múltiples factores que pueden disminuir la DMO en pacientes con FQ (2,10-12):

- Efecto de la disfunción del regulador de la conductancia transmembrana (CFTR) en la actividad de las células óseas.
- Fallo de crecimiento.
- Inadecuada ingesta de nutrientes.

- Malabsorción de calcio, magnesio, vitamina D y vitamina K.
- Enfermedad hepatoiliar.
- Disminución en el nivel de actividad física.
- Hipogonadismo y retraso puberal.
- Corticoterapia.
- Infección pulmonar e inflamación sistémica.

Estudios recientes han arrojado luz sobre la fisiopatología, sugiriendo que la **disfunción de CFTR** tiene impacto directo sobre el metabolismo óseo. CFTR se expresa en las células óseas y su disfunción afecta a la actividad de dichas células, en lugar del número. Sin embargo, es evidente que los efectos secundarios de la disfunción de CFTR también influyen en el metabolismo óseo. *Shead et al.* reportan evidencia de la expresión de CFTR en los osteoblastos y osteoclastos (13). Recientemente, *Le Heron et al.* demostraron una disminución significativa de OPG y mayor secreción de PGE2 (14); este hallazgo sugiere que la pérdida de actividad de CFTR puede dar lugar a un aumento de la resorción ósea mediante la reducción de los niveles de OPG y el aumento de producción de PGE2. Otros autores coinciden en estos hallazgos (15,16).

Los niños y adolescentes con FQ suelen tener **retraso de crecimiento** relacionado con la malabsorción, aumento de las necesidades de energía y reducción de ingesta. La ingesta de nutrientes adecuada y la corrección de alteraciones de la digestión y absorción son esenciales para lograr un crecimiento normal y una función pulmonar óptima en relación clara a mortalidad y calidad de vida. En este sentido, la Fundación americana de FQ (CFF) ha creado un informe de consenso sobre la nutrición en pacientes pediátricos con FQ (12).

El estado nutricional de los enfermos con FQ tiende a disminuir durante la infancia. Los datos de la CFF muestran que el percentil del Índice de Masa Corporal (IMC) comienza a disminuir alrededor de los 5 años de edad, de tal forma que repetidas evaluaciones nutricionales y unos cuidados adecuados permiten la detección temprana del deterioro nutricional. Los niños con un IMC entre los percentiles 10 y 50 se encuentran en riesgo de desnutrición, y aquellos con un IMC por debajo del percentil 10, en necesidad de rehabilitación nutricional. El IMC, por lo tanto, está en clara relación con complicaciones relacionadas con la FQ (17-19).

La producción insuficiente de enzimas pancreáticas (insuficiencia pancreática) provoca una mala absorción de grasas, proteínas y micronutrientes varios, incluyendo las vitaminas A,D,E y K. La malabsorción de grasa se ve agravada por anomalías de las sales biliares; si existe una **enfermedad hepática** concurrente la función del páncreas tiende a empeorar con la edad. Además de la disfunción y malabsorción gastrointestinal, otros dos mecanismos contribuyen a las **deficiencias nutricionales** y a la falta de crecimiento: la infección crónica progresiva pulmonar con bronquiectasias conduce al aumento del trabajo respiratorio con incremento en las necesidades de nutrientes y la misma enfermedad crónica puede reducir el apetito e incrementar las citoquinas que aumentan el catabolismo.

La baja ingesta calórica se acompaña de un retraso en el crecimiento, la maduración y la mineralización ósea. Un aporte insuficiente de nutrientes inhibe la secreción de gonadotrofinas, impidiendo o retrasando la aparición del desarrollo puberal, condicionando una menor ganancia estatural y un menor depósito de mineral en el tejido óseo, hecho que se ha observado en pacientes con alteraciones nutricionales. Se ha demostrado en el origen de la osteopenia de estos pacientes una correlación de la DMO con estados de malnutrición, disminución de ingesta, pérdida de calcio y vitamina D ligada a la esteatorrea, con repercusión del grado de malnutrición sobre la síntesis de IGF-I y de gonadotrofinas.

Hay un consenso reciente que sugiere que la **absorción de vitaminas D y K y calcio** es insuficiente para satisfacer las necesidades de los pacientes con FQ. Las bajas concentraciones de vitamina D se asocian con una absorción deficiente y un balance negativo de calcio, y un aumento compensatorio de la PTH, lo que resulta en una excesiva resorción ósea. La vitamina D tiene un papel en la homeostasis ósea; su deficiencia incrementa los niveles de PTH y estimula la  $\alpha_1$ -hidrolasa renal para producir más calcitriol (16-19). Muchos estudios han demostrado una relación inversa entre las concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D (25-OHD) y la PTH. La máxima supresión de

la PTH por la vitamina D es un criterio por el cual se define en el suero la óptima concentración de 25-OHD. Las estimaciones varían ampliamente, pero 20–40 ng/mL (50–100 nmol/L) son suficientes para suprimir la PTH, asumiendo una función renal normal. Diversos estudios indican que el déficit de vitamina D (concentración en suero de 25-OHD <30 ng/mL) es común en FQ, independiente de la estación o latitud; valores francamente disminuidos (<10 ng/mL o 25 nmol/L) se observan en el 5–10%, y en fases de mayor gravedad aparece entre el 25 y el 33% de los pacientes. La malabsorción de vitaminas liposolubles debido a la insuficiencia pancreática, la reducción de masa grasa, disminución de la exposición solar, y el déficit de 25-hidroxilasa con aumento en el consumo y en el aclaramiento, son factores que contribuyen a la insuficiencia de vitamina D (11,20–21).

La vitamina K parece desempeñar también un papel en la salud ósea. Incluso con la suplementación de rutina, el 40% de las personas siguen siendo deficientes en vitamina K. La vitamina K es una vitamina liposoluble que se encuentra en una gran variedad de verduras y también es sintetizada por las bacterias intestinales. Los pacientes con FQ están en riesgo de deficiencia de dicha vitamina debido a insuficiencia hepática grave, malabsorción de grasa y trastornos en la flora intestinal; esta última causada por alteración de la motilidad, proliferación bacteriana intestinal o uso frecuente de antibióticos. La vitamina K, además de ser cofactor para la actividad de varias proteínas claves en las vías de la coagulación, es necesaria en la carboxilación de la osteocalcina (22).

En lo que hace referencia a la **insuficiencia pancreática endocrina**, es conocido que muchos pacientes desarrollan diabetes relacionada con FQ. El riesgo aumenta con la edad y varía con el genotipo y la gravedad de la FQ. Se asocia a un deterioro clínico, incluyendo el crecimiento, el estado nutricional y la función pulmonar, habiéndose detectado una reducción del hueso trabecular y cortical. Anomalías en el metabolismo de la glucosa resultantes de la insuficiencia de las células de los islotes, la infección crónica y la resistencia periférica a la insulina pueden también jugar un papel en la reducción de la DMO (11,19,23).

La **inactividad física** en los pacientes con FQ es un factor a considerar debido a la reducción en la función pulmonar y a los tratamientos prolongados de las infecciones respiratorias. La mayoría de los estudios sobre FQ encontraron, que al igual que en la población general, existe una asociación entre la actividad total u horas de actividad y la DMO, siendo uno de los factores más directamente relacionados con la estructura y la mineralización óseas. Así, mientras el sedentarismo reduce la mineralización, el ejercicio físico la mejora, favoreciendo la resistencia y la calidad del hueso (11).

Existe una correlación entre el **retraso puberal**, la **disfunción gonadal** y la osteoporosis. En todas las situaciones de hipogonadismo se observa una disminución importante de la masa ósea. Si existe alteración de la DMO al finalizar la pubertad, el grado de osteopenia-osteoporosis está relacionado con el tiempo de duración de la amenorrea, con el pico de masa ósea previo y con la propia carga genética. El crecimiento puede estar retrasado con valores normales de la hormona luteinizante (LH), pero con el retardo de la hormona folículo estimulante (FSH) y del incremento de estradiol en edades de 12–16 años. El estradiol, al poseer receptores en osteoblastos, osteoclastos y condrocitos, ejerce unos efectos biológicos sobre estas células. El estradiol tiene una acción anabólica sobre el metabolismo óseo, estimulando la neoformación e inhibiendo la resorción. Los efectos inhibitorios de los estrógenos en la producción de IL-6 resultan no solo en un incremento en producción de osteoclastos, sino en una falta de respuesta de IL-6 en un estado de deficiencia estrogénica (7,10,11).

Las **infecciones respiratorias crónicas** incrementan una serie de factores en el tracto respiratorio y en el suero de pacientes con FQ que pueden estimular la resorción ósea. La PGE2 e IL-1 han sido referidos como factores locales estimuladores de la reabsorción ósea, especialmente durante los episodios de infección pulmonar, en la cual se constata un sinergismo de acción entre los lipopolisacáridos bacterianos, PGE2 y las citoquinas. Las citoquinas IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$  regulan la actividad de los osteoclastos, aumentando la resorción ósea. La inflamación crónica a su vez induce aumento del TNF- $\alpha$  que se relaciona con la pérdida de peso y caquexia, inhibe la producción de colágeno, e incrementa la producción de IL-6 por las células del estroma y células precursoras de osteoblastos.

El remodelado óseo se encuentra bajo la influencia de hormonas sistémicas, citoquinas y factores locales de crecimiento, TNF- $\alpha$ , factor de crecimiento endotelial vascular, IL-1, IL-6 e IL-11. Estos factores aumentan durante las exacerbaciones de la infección pulmonar, al igual que los marcadores de resorción ósea como N-telopéptido (NTX) y deoxipiridolina (DPD), mientras que las concentraciones séricas de calcitonina disminuyen. Estas anomalías mejoran en el curso de antibioterapia intravenosa, la fisioterapia y el aporte de suplementos nutricionales. La asociación inversa entre los cursos de antibioterapia intravenosa y la DMO proporciona evidencia indirecta de un enlace entre la producción de citoquinas, la inflamación y la salud ósea (1,2,24,25).

La **terapia con corticoides** es uno de los factores de riesgo más significativos en la reducción de la DMO, encontrando que las dosis acumulativas por vía oral son el principal factor a considerar, no disminuyendo el riesgo utilizando dosis en días alternos. En un estudio se objetivó que la prevalencia de osteoporosis fue del 26% en el grupo que recibía corticoterapia, respecto al 9% en el grupo al que no se le administraba este tratamiento. Los corticoides impiden la resorción ósea y la formación del hueso, inhibiendo a dosis suprafisiológicas el proceso de síntesis de osteoblastos; impiden la absorción intestinal de calcio e incrementan la excreción; y causan un hiperparatiroidismo secundario, con fuerte impacto en el *turn-over* óseo. Los glucocorticoides inducen, además, la expresión del sistema RANKL/M-CSF y suprimen simultáneamente la transcripción del gen *OPG*, causando un desequilibrio en el sistema que favorece la osteoclastogénesis. La pérdida de contenido óseo ocurre de forma precoz, en los primeros seis meses de terapia con corticoides, existiendo una relación entre el índice de pérdida ósea y dosis de corticoides (1,7,10,11).

Desde un punto de vista global, podemos decir que cualquier alteración de los complejos mecanismos fisiológicos que intervienen en la formación de la matriz o del tejido óseo durante la infancia o adolescencia, conllevará un pico de masa ósea inadecuado y un mayor riesgo de osteoporosis-osteopenia en la edad adulta. Situaciones de malnutrición crónica, síndromes de malabsorción intestinal, hábitos nutricionales que conllevan una carencia de nutrientes, situaciones clínicas que comportan un déficit o exceso de algunas hormonas y factores de crecimiento, patologías crónicas, tratamientos con corticoides, así como determinados estilos de vida, pueden acarrear alteraciones en la DMO. Es indudable que en la FQ muchos de estos parámetros podrían estar alterados, repercutiendo negativamente en la osificación.

## CLÍNICA

La consecuencia clínica de una baja DMO es el riesgo aumentado de padecer fracturas. Varios estudios transversales han observado una incidencia elevada de fracturas en individuos con FQ, sobre todo en adultos jóvenes, pero se carece de estudios longitudinales de seguimiento con un número importante de pacientes (1,26). Las fracturas se originan especialmente en la columna dorsal baja o lumbar alta y en las costillas, desencadenadas por una tos excesiva. La tasa de fracturas se presenta dos veces más en mujeres con FQ entre los 16 a 34 años y en hombres entre los 25 a 45 años, en comparación con la población general. Las fracturas costales y vertebrales pueden asociarse a un rápido deterioro de función pulmonar si se causa un neumotórax o se dificulta la eliminación adecuada de las secreciones por el dolor (27). *Elkins et al.*, que estudiaron a 107 adultos con FQ, describieron un 17% de deformidades vertebrales en la radiografía, la mayoría en columna dorsal, y un 35% de fracturas no vertebrales, de las que un 9% eran costales (28). Un metaanálisis reciente, que incluyó 6 estudios con un total de 683 enfermos, refirió en cinco de ellos que la prevalencia de las fracturas vertebrales era de un 14%, y en cuatro estudios que las fracturas no vertebrales eran de un 19,7% (29). Algunos Centros de trasplante pulmonar americanos consideran que una historia previa de osteoporosis constituye una contraindicación relativa para el trasplante, por lo que es muy importante realizar una detección precoz de la alteración de la DMO e intervención temprana sobre los posibles factores de riesgo. No está claro si el incremento de fracturas en la cohorte de adultos con FQ puede ser una consecuencia de los cuidados nutricionales o pulmonares que recibieron hace dos décadas y que el avance en los tratamientos y recomendaciones dietéticas actuales puedan derivar en una reducción de su incidencia en la población futura.



*Erkkila et al.* describieron por primera vez un aumento de la prevalencia de cifosis en los enfermos con FQ. Este hallazgo ha sido corroborado por otros autores, llegándose a describir una prevalencia de hasta el 40% (30). La cifosis es común y ocurre habitualmente sobre la tercera década de la vida, empeorando con la edad y siendo más grave en las mujeres. Además, contribuye a disminuir la estatura, deformar la caja torácica y reducir la capacidad vital forzada y la eficiencia ventilatoria (26,31).

## DIAGNÓSTICO

Mediante una historia clínica detallada y la valoración de los antecedentes personales y familiares se pueden designar los pacientes con FQ que tendrán más riesgo de padecer osteopenia u osteoporosis. El diagnóstico se confirma con las técnicas de imagen, primordialmente con la densitometría ósea, que permite cuantificar la masa ósea y clasificar a los pacientes. La determinación de los marcadores bioquímicos relacionados con el metabolismo de los osteoblastos y de los osteoclastos permite ofrecer una información adicional sobre el recambio óseo.

## HISTORIA CLÍNICA

En la historia clínica del paciente con FQ se han de reseñar los factores que pueden influir en el remodelado óseo, como los antecedentes familiares de osteoporosis, la presencia de cifosis dorsal, el antecedente de fracturas patológicas o enfermedades que producen osteopenia, haber recibido tratamiento con corticoides y su dosis acumulada, presencia de bajo peso y una masa libre de grasa baja, el estilo de vida y la actividad física, valoración en la encuesta dietética de la ingesta de vitaminas y calcio, la presencia de insuficiencia pancreática, la historia ginecológica donde se refleje la fecha de la menarquia y la menopausia o retraso del desarrollo puberal, y la valoración de gravedad de la enfermedad, mediante las puntuaciones clínica (Shwachman-Kulczycki) y radiológica (Brasfield) y el estudio de función pulmonar (23).

## TÉCNICAS DE IMAGEN

### Radiografía convencional

La radiografía convencional ha sido durante años el método más asequible para el diagnóstico de la osteoporosis, pero hoy día se considera poco adecuada, ya que se precisa de una pérdida ósea superior a un 35% para que la disminución de la absorción de rayos X sea interpretada como un incremento de la radiotransparencia. Sin embargo, sigue siendo el mejor método para la evaluación de fracturas. Las fracturas osteoporóticas de las vértebras dorsales y lumbares (D4-L4) se observan mejor en una proyección lateral. La imagen más característica es la vértebra bicóncava (pérdida de la altura central) por protrusión de los discos intervertebrales sobre la cortical vertebral debilitada. La lesión puede ser más importante, apareciendo acñaamiento vertebral de distintos grados. Si un paciente con baja DMO aqueja de dolor lumbar o se detecta pérdida de su altura, habría que realizar una proyección lateral de Rx de columna para valorar la presencia de fracturas (11).

### Densitometría ósea

La técnica de imagen de elección es la densitometría radiológica de doble energía (Tecnología DEXA = *Dual Energy Xray Absorptiometry*), convertida en la prueba *gold standard* para establecer o confirmar el diagnóstico de osteoporosis y predecir el riesgo de fracturas, debido a su alto índice de reproducibilidad, escaso error de medición, mínima radiación proporcionada y limitado tiempo de exposición. Mediante esta técnica se cuantifica la densidad ósea total en el radio distal, en la columna lumbar (L1-L4) y en el fémur proximal (cuello de fémur, trocánter y cadera total), aunque habitualmente se determina en las dos últimas.

La tecnología DEXA mide la transmisión de rayos X de dos energías fotónicas diferentes a través del cuerpo. Un detector mide la energía que sale del cuerpo y se informan computarizadamente los valores de contenido mineral

óseo (gramos de hidroxapatita) y densidad mineral ósea (gramos de hidroxapatita por  $\text{cm}^2$  de región ósea). Se pueden valorar ambos componentes del tejido óseo, el hueso cortical y el trabecular (más activo metabólicamente), que detecta más precozmente las anomalías en la estructura ósea.

Los datos de DEXA en niños y adultos jóvenes siempre deben ser considerados en relación con valores normales específicos para la edad, altura y sexo, y se expresan como DS de la media, permitiendo comparar los valores de poblaciones en diferentes edades. Los valores de puntuación T (DMO paciente-DMO adulto mismo sexo/DS del DMO adulto del mismo sexo) relacionan la densidad mineral ósea informada con la densidad mineral ósea obtenida para el sexo de una persona y no son útiles para pacientes pediátricos. Los datos DEXA de niños y adultos jóvenes siempre deben ser considerados en relación con los valores normales para la edad y sexo (puntuación Z=DMO paciente-DMO adulto misma edad y sexo/DS de la DMO adulto de la misma edad y sexo). En los pacientes con FQ se debería usar el Z-score, excepto si se trata de una paciente postmenopáusica o un varón de más de 50 años, en cuyo caso se usaría el T-score (2).

La OMS establece los siguientes criterios diagnósticos en función de la densitometría ósea (preferiblemente DEXA) y en relación con el T-score: Normal: DMO es de  $-1$  DS T-score. Osteopenia: DMO entre  $-1$  DS y  $-2,5$  DS T-score. Osteoporosis: DMO  $\leq -2,5$  DS T-score.

La densitometría es útil para controlar la respuesta al tratamiento y permite predecir el riesgo de fractura; así, el descenso de  $-1$  DS de la media de la DMO puede aumentar de 2 a 3 veces el riesgo de fractura, aunque estos datos son extraídos de estudios en mujeres postmenopáusicas. La DMO debería ser medida en el cuerpo total y columna lumbar en pacientes menores de 20 años, y en columna lumbar y fémur proximal en pacientes mayores de 20 años.

La interpretación de esta técnica, que comenzó a utilizarse en niños gracias al desarrollo de aplicaciones informáticas pediátricas, está aún sometida a controversia. Una de las dificultades radica en la forma de expresar la DMO (densidad por unidad de superficie o por área ósea proyectada), que, si bien facilita la comparación entre individuos con distinta talla corporal y ósea, no representa el contenido volumétrico. En la actualidad se han desarrollado modelos matemáticos para obtener la DMO volumétrica en  $\text{g}/\text{cm}^3$  por DEXA. Existen tres modelos de densitómetros (Hologic, Lunar y Norland). El modelo Hologic ofrece valores más bajos que el Lunar, habiéndose establecido equivalencias para realizar las conversiones correspondientes (32-34).

Los resultados obtenidos en la DMO se han correlacionado en distintos trabajos de forma significativa con la gravedad de la enfermedad, deterioro de la función respiratoria valorada por las puntuaciones clínicas, radiológicas y estudios de función pulmonar, cambios en el IMC, actividad física y tratamiento con corticoides. Los pacientes con  $\text{FEV}_1 < 30\%$  con frecuencia presentan afectación ósea grave con alta tasa de fractura y de cifosis. La media de T-score de estos enfermos es de  $-2$ DS (2,11,23).

La Guía británica recomienda realizar una DMO basal en adultos y niños con FQ de alrededor de 8 a 10 años (2). La Guía americana establece recomendaciones de estudio de densitometría basal en todos los adultos y niños  $>6$  años (32).

### Tomografía axial computarizada cuantitativa

La tomografía axial computarizada cuantitativa (TCQ) permite considerar la DMO de forma separada del hueso cortical y trabecular, y puede usarse en el esqueleto axial o periférico. Mide densidad volumétrica ( $\text{g}/\text{cm}^3$ ) y su resultado es influenciado por el tamaño corporal. Como el hueso trabecular es más activo metabólicamente que el hueso cortical, la TCQ es más sensible que DEXA para detectar pequeños cambios en DMO. La desventaja es que es más costosa y con alta radiación comparada con DEXA.

### Ultrasonografía cuantitativa

Las medidas de la ultrasonografía cuantitativa (UQ) están basadas en la atenuación de las ondas de ultrasonidos al pasar por el tejido óseo. No solo refleja la DMO sino la calidad del hueso. Se realiza habitualmente en el calcáneo, que está formado por hueso trabecular. La UQ tiene la ventaja de no irradiar, y el equipo usado es transportable, menos caro y rápido. La altura y el tamaño del hueso influyen en sus resultados, por lo que ha de relacionarse con medidas antropométricas. En general, dada la correlación baja con DEXA, no se recomienda su uso rutinario. A pesar de las limitaciones de los ultrasonidos, el Consenso internacional sobre osteoporosis aconseja que sea usada como cribado de poblaciones, especialmente en Pediatría; cuando se demuestra baja mineralización en niños con factores de riesgo, es necesaria la confirmación diagnóstica mediante DEXA.

## PRUEBAS DE LABORATORIO

Las pruebas de laboratorio aportan datos complementarios a las pruebas de imagen. Entre ellas, tenemos los análisis convencionales, que permiten efectuar un diagnóstico diferencial y etiológico de la osteoporosis, y los marcadores específicos del recambio óseo, que permiten detectar cambios más precoces que la densitometría.

Entre las pruebas de laboratorio convencionales se ha de realizar la valoración del **metabolismo fosfocálcico** en suero y orina, analizando calcio y fósforo para valorar la existencia de hipercalcemia mediante el cociente calcio/creatinina (índices superiores a 0,2 mg o 0,4 mmol deben considerarse patológicos), determinando la **vitamina D (25OH vitamina D)**, y, en el caso de sospecha de hipogonadismo, estudiando **hormonas sexuales** como LH, FSH, **estrógenos y testosterona**.

Los **marcadores de recambio óseo** miden los parámetros sintetizados por los osteoblastos (formación ósea) y osteoclastos (reabsorción ósea). Tienen gran variabilidad entre pacientes y presentan variaciones circadianas, por lo que no son tan utilizados, pero constituyen un examen complementario a la densitometría. Al ser reflejo de la actividad funcional (cualitativa), no son útiles para el diagnóstico, pero sí para el seguimiento y para evaluar la eficacia del tratamiento permitiendo detectar cambios más precoces que la densitometría. No existen rangos de referencia en la edad pediátrica y se pueden superar algunas de sus limitaciones mediante la determinación de varios índices al mismo tiempo y realización de mediciones seriadas.

Estos marcadores se cuantifican en plasma y orina, clasificándose en dos grupos:

- **Marcadores de neoformación ósea:** son moléculas sintetizadas por los osteoblastos, siendo la fosfatasa alcalina, la isoenzima ósea (FAO), la osteocalcina y los propéptidos del colágeno tipo I carboxi y aminoterminal, los más utilizados y los que mejor se correlacionan con la DMO. La FAO tiene poca sensibilidad y especificidad, aunque es muy útil en los pacientes con insuficiencia renal, ya que no se elimina por la orina. La **osteocalcina** es específica del tejido óseo y sus niveles reflejan el recambio con bastante fidelidad. El colágeno se libera en forma de procolágeno tipo I, la medición de los **propéptidos carboxiterminal y aminoterminal del procolágeno tipo I** también se utilizan como marcadores de formación, aunque no en la práctica clínica habitual.
- **Marcadores de reabsorción ósea sintetizados por los osteoclastos:** **fosfatasa ácida tartrato resistente, hidroxiprolina, piridinolina** y péptidos derivados de la degradación de moléculas del colágeno tipo I como los **telopéptidos carboxiterminal (CTX) y aminoterminal (NTX)**, y **beta-Crosslap** (un octapéptido de la cadena alfa-1 con beta isomerización de aspártico). De todos estos, se consideran más útiles la determinación de **NTX y beta-Crosslap o CTX**.

En la actualidad, están apareciendo nuevos marcadores que serán útiles, como la osteoprotegerina, como decíamos anteriormente, primordial regulador de la osteoclastogénesis. La mayoría de los estudios en sangre y en orina de estos marcadores de remodelado en los pacientes con FQ sugieren un desbalance entre la formación y la reabsorción ósea a favor de la reabsorción. Hay varios trabajos que describen unos niveles séricos de osteocalcina bajos en

púberes y jóvenes adultos con FQ, pero en otros estudios los resultados han sido variables (35). Los niveles de FA ósea se relacionan con los niveles de FA total, por lo que son menos específicos para valorar la formación ósea si se eleva la FA hepática. Se han descrito niveles elevados de hidroxiprolina urinaria, NTX y piridolinas (36,37). También se han reportado valores bajos de procolágeno I N-terminal propéptido y el procolágeno Tipo 1 C t-terminal.

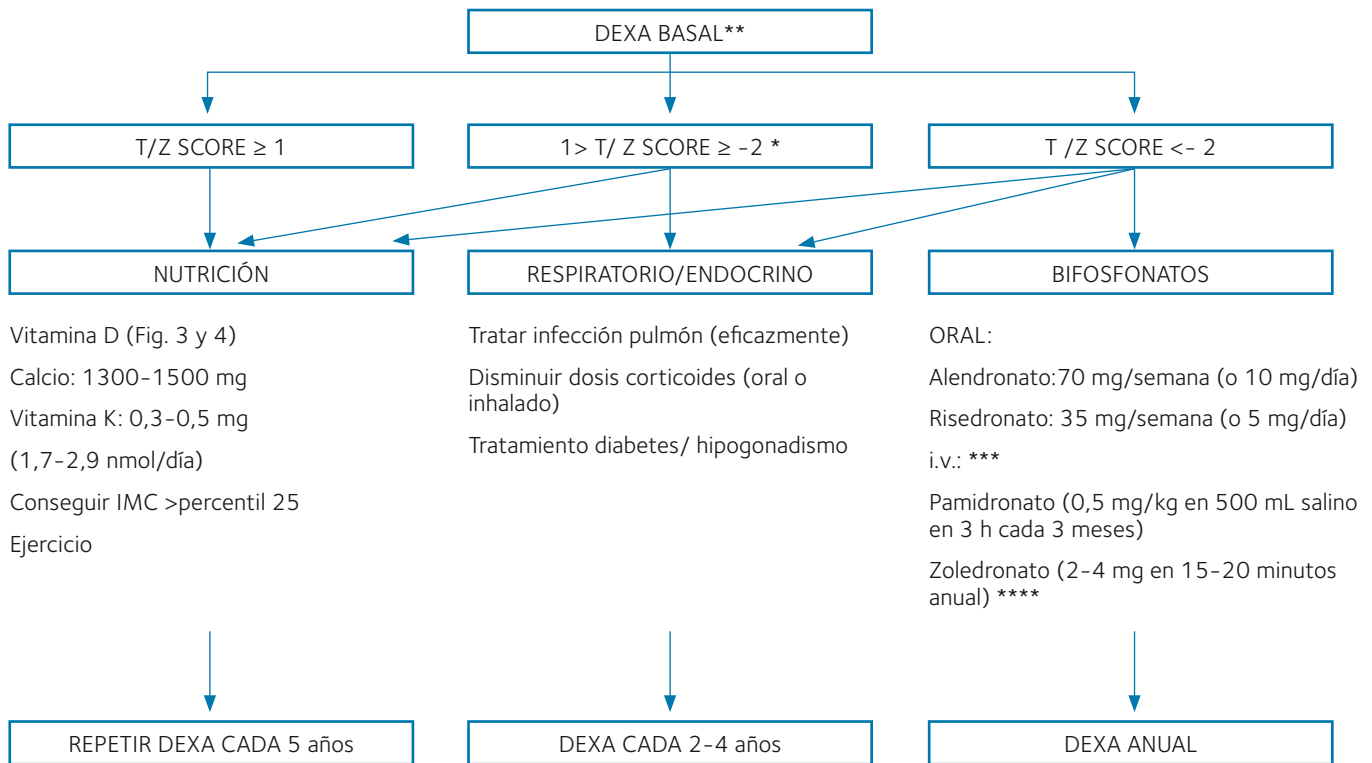
## PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

La Fundación Americana de FQ recomienda valorar el estado de mineralización ósea en los pacientes de riesgo, con el objetivo de optimizar el pico de masa ósea y valorar diversas terapias. En la edad pediátrica existen grandes limitaciones debido a la inexistencia de suficientes estudios amplios y bien controlados (12,17-19). Un esquema general con recomendaciones de *screening* y tratamiento (grado de evidencia) en base a la densitometría basal establece recomendaciones de estudio en: a) todos los adultos y niños >6 años; b) si peso corporal <90% del ideal; c) FEV<sub>1</sub> <50% del valor predicho; d) glucocorticoides ≥ 5mg/día ≥90 días al año y d) retraso de pubertad o historia de fracturas (Fig. 2) (32).

FIGURA 2

### PROTOCOLO DE SCREENING (DEXA) Y TRATAMIENTO

Screenig (DEXA) adultos y niños >8 años \*\*



\*Pacientes que tenían previamente fractura o reducción de DMO (>3% en CV y >5-6% FP) o en espera de TP, con reducción significativa de DMO, tratamiento equivalente a T/Z < 2.

\*\*Usar Z-score para niños <18 años; T y Z-score entre 18-30 años y T-score >30 años.

\*\*\*Algunos expertos no indican bifosfonatos sin un factor de riesgo adicional, dentro de T-score <-2,5.

\*\*\*\*Bifosfonatos i.v. asociados a dolor óseo precaución.

CV: columna vertebral; FP: fémur proximal; TP: trasplante pulmonar; IMC: índice de masa corporal.

Modificado de Ref. 32.

## PREVENCIÓN

Orientación para un modo de vida saludable mediante actividad física regular moderada y específica para cada individuo evitando el sedentarismo. En los adolescentes se evitará el consumo de alcohol y tabaco, y el abuso de cafeína (aumento en excreción urinaria de calcio) o de bebidas dulces (elevado aporte de ortofosfatos y polifosfatos).

## TRATAMIENTO DIETÉTICO

La orientación anticipada para optimizar la nutrición debe ser proporcionada a todos los niños con FQ. Los que no consigan un IMC adecuado, o mantengan un crecimiento lineal menor del esperado por su potencial genético, o ralenticen sus tasas de crecimiento, requerirán un asesoramiento intensivo a nivel nutricional (17-19). Hemos de tener en cuenta que, ante la presencia de una malnutrición, el determinante principal de la osteopenia será la limitación de nutrientes, especialmente los energéticos, así como las proteínas. Se deben llevar a cabo aportes energético-proteicos adecuados para que se produzca el crecimiento y mineralización del hueso, manteniendo el peso y la masa muscular. El aporte de proteínas en cantidad normal va a favorecer la absorción de calcio. Las dietas muy hiperproteicas están relacionadas con una pérdida renal del calcio e incremento de la resorción ósea. Algunos autores han llamado la atención sobre el efecto beneficioso de dietas ricas en frutas y vegetales sobre la mineralización ósea, en relación con la mayor ingesta de potasio, magnesio, fibra, carotenos y vitamina D y mejor relación calcio/fósforo. Sin embargo, el carácter multifactorial de la osteopenia-osteoporosis justifica la dificultad existente a la hora de hacer determinadas recomendaciones o estudiar el peso real de cada factor en el proceso de mineralización. La participación de los factores nutricionales, aporte de energía, proteínas, calcio, fósforo, magnesio y vitaminas D y K se ha demostrado ampliamente (2,12,19).

En cuanto a las necesidades de calcio y fósforo, la capacidad de absorción de los alimentos depende de la cantidad ofertada, la vitamina D disponible, la relación calcio/fósforo y la presencia en la dieta de sustancias que favorezcan o interfieran en la absorción; de ahí la dificultad en establecer criterios científicos sobre las necesidades reales de estos nutrientes.

La cantidad de calcio necesaria para obtener un pico de masa ósea adecuado es controvertida. Estudios en pacientes con FQ demuestran que la absorción del calcio oral es de un 9%, comparado con el 11% de las personas sanas. Aunque esta absorción mejora con las enzimas pancreáticas, algunos autores encuentran una correlación positiva entre la ingesta y los cambios en la DMO, recomendando aportes suplementarios desde edades tempranas. Los requerimientos están guiados por el calcio retenido, y este varía con la edad. Al trasladar los requerimientos a ingestas recomendadas, es preciso conocer los hábitos alimenticios de la población, ya que la biodisponibilidad del calcio es distinta dependiendo de los alimentos utilizados; el fin es cubrir el 100% de las recomendaciones a cada edad. La absorción de los suplementos de calcio depende en parte de la solubilidad de la sal ofrecida (25-40% para acetato, lactato, gluconato, citrato y carbonato y 10% para oxalato); se absorben mejor a pH neutro y en la cena (ritmo circadiano de la aposición ósea).

La cantidad de fósforo requerida estará en dependencia con el calcio que se apone en el hueso y la biodisponibilidad de los alimentos dependiente de la relación Ca/P. Así, encontramos que, si bien en la mayoría de los alimentos de origen vegetal esta proporción es adecuada, en los de origen animal existe una excesiva cantidad de fósforo que formará cristales de fosfato cálcico no absorbibles (Fig. 3) (Tablas 1 y 2).

El magnesio interviene en la mineralización, pero rara vez se observan deficiencias por falta de ingesta. Las recomendaciones en los primeros meses se basan en el contenido de la leche de mujer (40 mg/día) aumentando a 60 mg diarios a los 6 meses. Entre 1 y 3 años asciende a 80 mg, 120 mg de 4 a 6 años y 170 mg hasta los 10 años. A partir de esta edad, las recomendaciones son distintas en niños (más elevadas) que en niñas.

Tabla 1 Contenido en vitamina D ( $\mu\text{g}$  /100 g) de alimentos

Alimento	Vitamina D
Anguila y angula	110
Atún fresco, atún, bonito, caballa y otros (conservas en aceite)	25
Arenque	23
Congrio	22
Bonito fresco, atún, bonito, caballa y otros (conservas en escabeche)	20
Arenque, sardinas y otros ricos en grasa (conserva salada y ahumada)	17
Caballa, jurel o chicharro, palometa	16
Boquerón, pescaditos (chanquetes, sardinas)	8
Huevas frescas	2
Huevos de gallina	1,47
Bollos	1,23
Mahonesa comercial	1
Pasteles, pastas	1
Mantequilla	0,76
Hígado	0,60
Foie-gras y patés	0,30
Queso en porciones	0,28
Quesos de bola, gallego y manchego fresco	0,23
Pizzas	0,06
Leche de vaca entera, batidos lácteos	0,03
Queso de Burgos, requesón y cuajada	0,02

Tabla 2 Contenido en calcio (mg/100 g) de algunos alimentos

Alimento	Calcio
Queso manchego curado	1200
Queso manchego semicurado, de bola, Cabrales, gallego	560-860
Queso manchego fresco	470
Sardinas en aceite	400
Almendras, avellanas	192-254
Pizzas	192-254
Cigalas, langostinos, gambas	220
Soja	201
Queso de Burgos	186
Yogur	127-180
Garbanzos	145
Leche de vaca entera, semidesnatada, desnatada	118-130
Judías blancas, pintas	118-130
Galletas	115
Acelgas, cardo, espinacas, puerro	87-114
Queso en porciones	98
Mejillones, calamares	78-80
Nueces, dátiles, pasas	68-77
Arenques, sardinas (y otros ricos en grasa) (en conserva, salados o ahumados)	64
Requesón y cuajada	60
Nabos, apio	55-59
Lentejas	56
Huevo de gallina	51
Bacalao y otros pobres en grasa (en conserva, salados o ahumados)	51
Perdiz y codorniz	46
Alcachofas, coles, repollo, judías verdes, lechuga, escarola y zanahoria	40-45

## SUPLEMENTACIÓN DE VITAMINA D

La deficiencia de vitamina D, común entre los pacientes con FQ, tiene un papel indirecto en la mineralización ósea, mejorando la absorción de calcio en el intestino a través de su metabolito activo 1,25 dihidroxicolecalciferol. Su administración supone un freno en la resorción ósea provocada por la PTH. Es una provitamina soluble en grasas y se puede obtener de dos maneras: mediante la ingestión de alimentos que contengan esta vitamina, por ejemplo, la leche y el huevo, o por la transformación del colesterol o del ergosterol (propio de los vegetales) por las radiaciones solares. Hay varias formas de esta vitamina: la vitamina D<sub>2</sub> o ergocalciferol, que se deriva del ergosterol en la dieta, y la vitamina D<sub>3</sub> o colecalciferol, que se deriva del colesterol vía 7-dehidrocolesterol. Los rayos ultravioleta de la luz solar son los responsables de la producción de ambas formas de vitamina. La forma activa de la vitamina D es el 1,25-dihidroxicolecalciferol, también denominado calcitriol, que se sintetiza en los riñones a partir de la forma circulante en la sangre 25-hidroxicolecalciferol (25-OHD), calcidiol, que a su vez se forma en el hígado a partir de vitamina D<sub>2</sub> o D<sub>3</sub>.

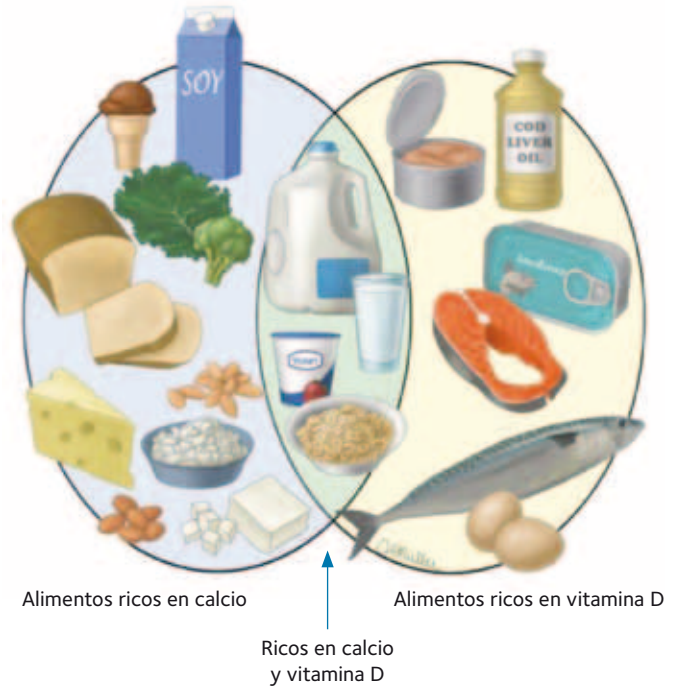
Las dosis recomendadas de vitamina D en los pacientes con insuficiencia pancreática se establecen según los rangos de edad, y son las siguientes: en pacientes menores de 1 año, 400 UI al día (10 µg); de 1 a 4 años, 800 UI (20 µg); de 4 a 13 años de edad, la ingesta diaria es de 1000 UI. A partir de los 13 años, 2000 UI por día. El estado de la vitamina D debe ser evaluado anualmente en todos los pacientes con FQ mediante la medición de los niveles de 25-OHD. Los niveles deseables de vitamina D son entre 30-60 ng/mL (75-150 nmol/L). Algunos autores sugieren administrar dosis superiores, entre 2.000 y 4.000 UI/día o 50.000 UI/semana durante 8 semanas, seguidos de 50.000 UI cada 2 semanas otras 8 semanas más, para obtener unos niveles de 25-OHD de más de 30 ng/mL. Si no conseguimos incrementar adecuadamente los niveles de 25-OHD se podría emplear terapia con rayos ultravioleta B o usar análogos de la vitamina D como el calcitriol. Si los niveles de vitamina D bajan a <10 ng/mL o los niveles de calcio corregido son bajos, ha de determinarse la PTH y valorar la posibilidad de osteomalacia (Fig. 4) (10,38). Sobre un 60% de los pacientes con FQ presentan unos niveles de 25-OHD inferiores a 30 ng/mL, que son los recomendados por la Fundación Americana (39).

## SUPLEMENTACIÓN DE VITAMINA K

La vitamina K parece que tiene implicaciones en la salud del hueso, ya que participa como cofactor en la gamma-carboxilación de la osteocalcina y de la matriz ósea. Los estudios con suplementos de vitamina K muestran beneficios, pero se desconocen los suplementos óptimos para pacientes con insuficiencia pancreática. Las recomendaciones americanas y europeas varían entre 0,3-0,5 mg/día a 1 mg/ día y 10 mg/semana (22,32,39).

FIGURA 3

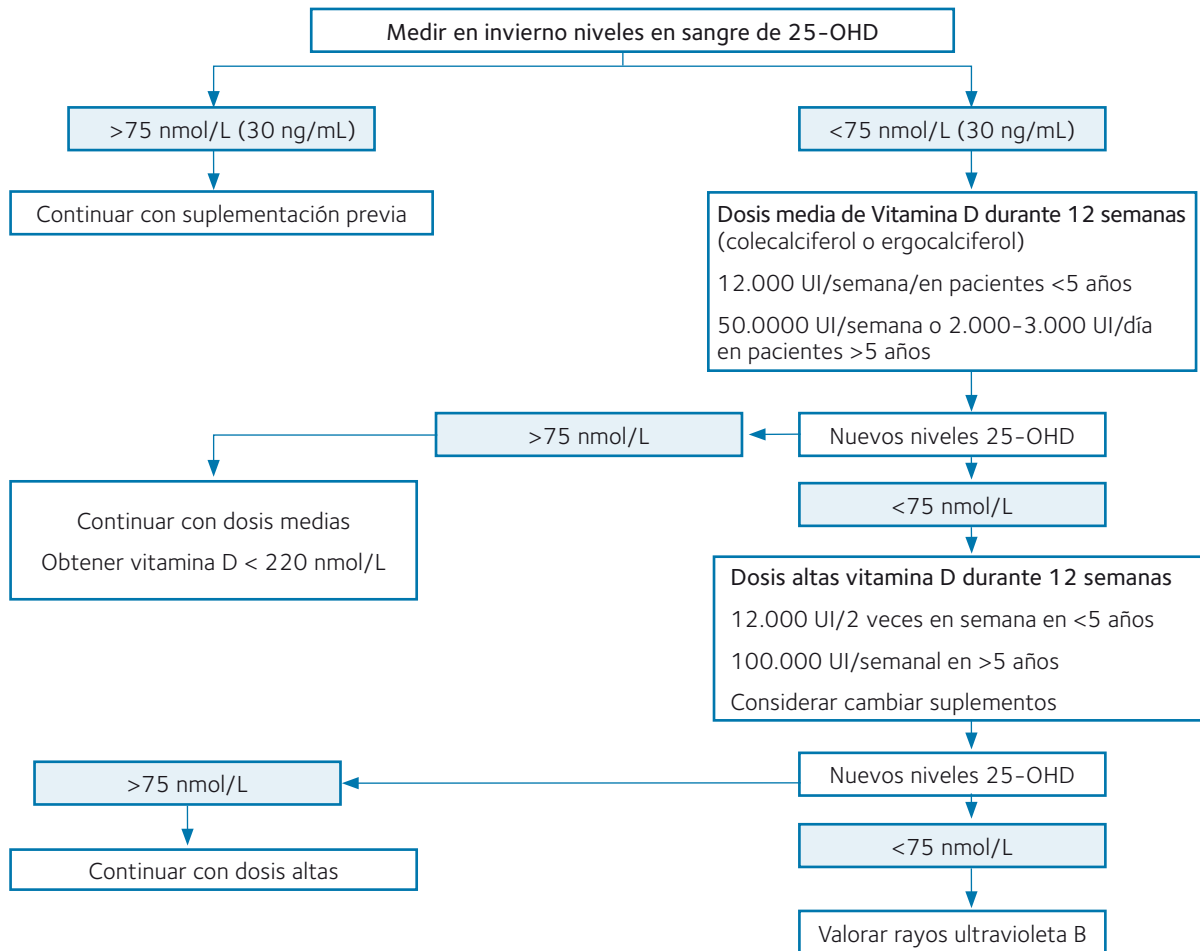
Alimentos y bebidas ricos en calcio y vitamina D



Calcio	Vitamina D
Leche, yogur, queso, requesón, helados y otros productos lácteos	La leche, el zumo de naranja, o yogur enriquecido con vitamina D
Verduras, como la col rizada y el brócoli	Salmón y caballa
Ciertos frutos secos y panes	Atún en conserva
Los alimentos enriquecidos con calcio como zumos, cereales y productos de soja	Cereales enriquecidos con vitamina D
	Aceite de hígado de bacalao
	Producción de vitamina D por la acción del sol

FIGURA 4

ALGORITMO DE SUPLEMENTACIÓN DE VITAMINA D (Modificado de Sparks)



## TRATAMIENTO MÉDICO

### Terapia hormonal

El retraso puberal y la disfunción gonadal pueden afectar al desarrollo del pico óseo y acelerar la pérdida ósea en personas con FQ. Así, mujeres con irregularidades en el ciclo menstrual y/o varones con concentraciones bajas de testosterona se pueden beneficiar de terapia hormonal.

La hormona de crecimiento (HG) recombinante ha demostrado que mejora la velocidad de crecimiento, altura y otros parámetros en niños prepúberes con FQ. La velocidad de crecimiento y la DMO están estrechamente relacionadas. *Hardin et al.*, en un estudio randomizado controlado con placebo, evaluaron los cambios en la DMO tras la administración diaria y subcutánea de HG. El grupo tratado demostró un incremento de la altura, peso y la DMO después de 3 años, en relación al grupo placebo. Otros trabajos posteriores han constatado estos resultados. En aquellos enfermos con un catabolismo proteico excesivo, talla baja y alteración de la DMO, podría valorarse la posibilidad de HG (40).

### Bifosfonatos

Los bifosfonatos (Tabla 3) son análogos sintéticos de los pirofosfatos y se han utilizado ampliamente en adultos para el tratamiento de la hipercalcemia y de las metabopatías óseas. Actúan disminuyendo la resorción ósea directa o indirectamente al inhibir el reclutamiento y la actividad de los osteoclastos y al acortar su supervivencia.



Tabla 3 Bifosfonatos

Principio activo	Presentaciones
Ácido alendrónico	10 mg (formulación diaria) 70 mg (formulación semanal) 70 mg + 70 µg de colecalciferol
Ácido risedrónico	5 mg (formulación diaria) 30 mg (formulación semanal)
Ácido ibandrónico	150 mg (formulación mensual)
Pamidronato de disodio	15 mg, 30 mg, 90 mg (intravenosa)
Ácido zoledrónico	4 mg (intravenosa)

Debido a que se unen con los cristales fosfocálcicos, pueden interferir en la formación, agregación y disolución de cristales y, por consiguiente, a determinadas dosis pueden inhibir la mineralización ósea. Producen una absorción deficiente de calcio y vitamina D, con la posibilidad de aumento de la frecuencia de osteomalacia. Los bifosfonatos se absorben sobre los cristales de hidroxapatita en el mineral óseo. Son resistentes a la degradación enzimática y su semivida esquelética puede durar más de un año. Como efecto secundario pueden producir dispepsias, diarrea, dolor abdominal y esofagitis; por ello, no deben administrarse en pacientes con enfermedad gastrointestinal activa, acalasia e insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 mL/min), ya que se eliminan por el riñón. Deben tomarse con el estómago vacío con, al menos, 240 mL de agua, mientras se está sentado o de pie, para minimizar el riesgo de contacto con el esófago. Los pacientes deben permanecer erectos como mínimo 30 minutos. Se ha descrito, con los bifosfonatos parenterales (pamidronato y zoledrónico) en pacientes oncológicos con antecedentes de manipulaciones dentales, un aumento de la incidencia de osteonecrosis mandibular, así como dolor óseo importante tras su administración. Los bifosfonatos no deben prescribirse en embarazadas y se deben utilizar con precaución en premenopáusicas, ya que atraviesan la placenta. No debería indicarse en pacientes con osteomalacia, si los niveles de 25OHD están por debajo de 10ng/mL y la PTH está incrementada o si existe hipocalcemia.

La eficacia de pamidronato intravenoso se ha demostrado en pacientes con FQ en el postrasplante (41,42) y en un estudio randomizado controlado con placebo elaborado por *Harworth et al.* en 28 adultos con FQ y DMO baja (43); el grupo tratado recibió 30 mg cada 3 meses y todos los pacientes recibieron 1000 mg de calcio al día y 800 UI de vitamina D. Seis meses más tarde, el grupo de pamidronato (13 pacientes) mostraba un aumento de la DMO con respecto al grupo control en columna lumbar (diferencias medias de 5,6%) y en cadera total (diferencias medias de 3%). Varios pacientes experimentaron dolor óseo importante. En FQ se ha recomendado y utilizado el pamidronato vía i.v. (0,25-0,75 mg/Kg/dosis o 60 mg/1,73 m<sup>2</sup>) en pacientes adultos postrasplante y en osteoporosis por corticoides (44).

*Chapman et al.* evaluaron, en 10 pacientes con FQ no trasplantados, si la eficacia de la infusión de 2 mg de ácido zoledrónico cada 3 meses durante 2 años en un estudio controlado con placebo (12 pacientes). Los enfermos eran mayores de 18 años y presentaban unos valores de T-score de  $\leq -1,5$  DS en la DMO en alguno de los tres lugares evaluados (antebrazo distal, columna lumbar o cuello femoral). El porcentaje de cambio en la DMO en la columna lumbar y en el cuello femoral aumentó en el grupo tratado frente al grupo placebo a los 6, 12 y 24 meses. En el antebrazo no se observaron diferencias. Después de la primera infusión de ácido zoledrónico los pacientes experimentaron síntomas similares a resfriados y dolores músculo-esqueléticos (45).

La eficacia con ácido alendrónico (10 mg/día) se ha evaluado en dos estudios randomizados, doble ciego, controlados con placebo, destacando la mejoría de la DMO con pocos efectos adversos, especialmente en columna lumbar. *Aris et al.* incluyeron 48 adultos con FQ con baja DMO que recibían colecalciferol 800 UI/día y 1000 mg de calcio. El grupo tratado con ácido alendrónico mejoraba una media (DS) de un  $4,9 \pm 3$  % vs.  $-1,8 \pm 4$  % del grupo placebo en la columna lumbar ( $p < 0,001$ ) y un  $2,8 \pm 3,2$  % vs.  $-0,7 \pm 4,7$  en el fémur ( $p = 0,003$ ) (42). Otros trabajos no randomizados con ácido alendrónico o etidronato de más de 2 años de duración han evidenciado cambios favorables en el grupo tratado con bifosfonatos (46,47).

*Papaioannou et al.* incluyeron 56 pacientes con T- score  $< -1$  DS en la DMO que trataron con la forma semanal del alendronato (70 mg) durante 1 año, además de calcio y vitamina D. Los autores también constataron una mejoría de la DMO ( $5,2 \pm 3,67\%$  vs.  $-0,08 \pm 3,93$  en columna lumbar y  $2,14 \pm 3,32$  vs. frente a  $-1,3 \pm 2,7\%$  en cadera total) (48). En Pediatría se han utilizado los bifosfonatos en diversos trastornos con buenos resultados; en la mayor parte de los casos se observó un aumento de la densidad ósea y una menor frecuencia de fracturas. Los bifosfonatos se administran por vía oral o intravenosa y no existen pautas para uso pediátrico, aunque hay un estudio con risedronato realizado en niños que está a punto de finalizar y nos aportará información al respecto.

Una revisión reciente de la Cochrane que incluyó 5 estudios con un total de 145 pacientes concluyó que los bifosfonatos intravenosos u orales incrementan la DMO en los pacientes con FQ. Las formulaciones intravenosas pueden originar síntomas "flu-like" y graves dolores óseos; se precisan estudios adicionales para determinar si el dolor óseo puede ser aminorado con los corticoides y si los bifosfonatos pueden disminuir la incidencia de fracturas (49).

Los bifosfonatos se recomiendan en los adultos con FQ que han tenido fracturas cuando los valores de Z-score en columna lumbar o cuello femoral son  $\leq -2$  DS o existe evidencia de una pérdida de masa ósea de  $>4\%$  anual a pesar de la instauración de medidas generales. Asimismo, también estarían indicados en pacientes que van a recibir un curso prolongado de corticoesteroides ( $>3$  meses) o están pendientes de un trasplante de órgano sólido y tienen unos valores de DMO de Z-scores de  $\leq -1,5$  DS. Junto a los bifosfonatos, se han de prescribir suplementos de vitamina D y calcio. El uso de bifosfonatos en niños debe realizarse en Centros de FQ con experiencia. Se podrían beneficiar los niños con historia de fracturas y en espera de un trasplante o niños con baja DMO que continúan perdiendo matriz ósea a pesar de implementar las medidas para mejorar la salud ósea (2,32).

### PTH

La PTH recombinante humana (teriparatida) se administra una vez al día en inyección subcutánea, estimula la osteoblastogénesis e inhibe la apoptosis de los osteoblastos, favoreciendo la restauración de la microarquitectura ósea. Varios estudios han demostrado que teriparatida es superior a los bifosfonatos, mejorando la DMO en la osteoporosis inducida por corticoides y en mujeres postmenopáusicas. En los pacientes con FQ, hasta el momento no existen estudios publicados, aunque podría indicarse en el futuro en enfermos con marcada reducción de la DMO e historia de fracturas.

### MANEJO DE PACIENTES CON DOLOR POR FRACTURAS COSTALES O VERTEBRALES

Las fracturas costales o vertebrales originan mucho dolor, dificultando el drenaje de las secreciones, por lo que no es infrecuente que se requiera el ingreso hospitalario para optimizar los cuidados, empleando antibióticos intravenosos así como mucolíticos (rhDNasa). Cuando exista sospecha de fractura costal hay que realizar una Rx de tórax para descartar un neumotórax. Es importante efectuar una correcta analgesia con una combinación de paracetamol, antiinflamatorios no esteroideos y tramadol, para permitir la eliminación de secreciones. Si ello no es útil, hay que considerar la administración de calcitonina subcutánea, con la que existe experiencia en mujeres postmenopáusicas con fracturas vertebrales y un caso anecdótico de un paciente con FQ. Si persiste el dolor, se podrían utilizar perfusiones intravenosas con derivados mórficos con monitorización cuidadosa para evitar el fallo respiratorio (2).

### CONCLUSIONES

La prevalencia de alteraciones de la DMO es elevada en los pacientes adultos con FQ, pero también en niños con determinados factores de riesgo. La causa es multifactorial, pero las consecuencias de esta alteración ósea pueden ser el riesgo de padecer fracturas, sobre todo vertebrales y costales. Las fracturas vertebrales pueden contribuir a acelerar el daño pulmonar y contraindicar, en casos graves, el trasplante. Es muy importante actuar precozmente

sobre los posibles factores contribuyentes, como promover el ejercicio, la suplementación de vitamina K y vitamina D, especialmente en invierno, una adecuada ingesta de calcio y mejorar el estado nutricional. Las modalidades terapéuticas actuales según los protocolos establecidos se centran en los bifosfonatos, aunque existe menos experiencia en niños, y la terapia hormonal en el caso de retraso puberal. El papel de la PTH recombinante humana todavía está por establecer.

## BIBLIOGRAFÍA

- Conway SP, Morton AM, Oldroyd B, Truscott JG, White H, Smith AH, et al. Osteoporosis and osteopenia in adults and adolescents with cystic fibrosis: prevalence and associated factors. *Thorax*. 2000;55(9):798-804.
- Bone mineralisation in cystic fibrosis. Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Bone Mineralisation Working Group. February 2007.
- Rico H. La formación ósea su modelación y remodelación. En: Diéguez C, Iturriaga R, eds. *Metabolismo fosfocálcico. Actualizaciones en endocrinología* 9. Madrid: McGraw Hill Interamericana; 2003. p. 25-35.
- Chang J, Wang Z, Tang E, Fan Z, McCauley L, Franceschi R, et al. Inhibition of osteoblastic bone formation by nuclear factor-kappaB. *Nat Med*. 2009;15(6):682-9.
- Pérez R, Segura MC. Regulación del metabolismo mineral: PTH, calcitonina, vitamina D. En: Diéguez C, Iturriaga R, eds. *Metabolismo fosfocálcico. Actualizaciones en endocrinología* 9. Madrid: McGraw Hill Interamericana; 2003. p. 1-23.
- Matsuo K, Irie N. Osteoclast-osteoblast communication. *Arch Biochem Biophys*. 2008;473(2):201-9.
- Lambert JP. Osteoporosis: a new challenge in cystic fibrosis. *Pharmacotherapy*. 2000;20(1):34-51.
- Elkin SL, Vedi S, Bord S, Garrahan NJ, Hodson ME, Compston JE. Histomorphometric analysis of bone biopsies from the iliac crest of adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(11):1470-4.
- Haworth CS, Webb AK, Egan JJ, Selby PL, Hasleton PS, Bishop PW, et al. Bone histomorphometry in adult patients with cystic fibrosis. *Chest*. 2000;118(2):434-9.
- Haworth CS. Impact of cystic fibrosis on bone health. *Curr Opin Pulm Med*. 2010;16(6):616-22.
- Sparks AA, McGee SJ, Boone CE, Neuringer IP, Jones SK, Aris RM. 'Old' bones in young bodies: the tale of cystic fibrosis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2009;16(6):407-14.
- Cystic Fibrosis Foundation, Patient Registry 2006 Annual Report, Bethesda, Maryland. p. 1-17.
- Shead EF, Haworth CS, Condliffe AM, McKeon DJ, Scott MA, Compston JE. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) is expressed in human bone. *Thorax*. 2007;62(7):650-1.
- Le Heron L, Guillaume C, Velard F, Braux J, Touqui L, Moriceau S, et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) regulates the production of osteoprotegerin (OPG) and prostaglandin (PG) E2 in human bone. *J Cyst Fibros*. 2010;9(1):69-72.
- Pashuck TD, Franz SE, Altman MK, Wasserfall CH, Atkinson MA, Wronski TJ, et al. Murine model for cystic fibrosis bone disease demonstrates osteopenia and sex-related differences in bone formation. *Pediatr Res*. 2009;65(3):311-6.
- Bronckers A, Kalogeraki L, Jorna HJ, Wilke M, Bervoets J, Lyaruu DM, et al. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) is expressed in maturation stage ameloblasts, odontoblasts and bone cells. *Bone*. 2010;46(4):1188-96.
- Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002;35(3):246-59.
- Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Feranchak AP, Quinton H; Clinical Practice Guidelines on Growth and Nutrition Subcommittee; Ad Hoc Working Group. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. *J Am Diet Assoc*. 2008;108(5):832-9.
- Cystic Fibrosis Foundation, Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M, Davis SD, Sadoska KA, et al. Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2009;155(6 Suppl):S73-93.
- Grey V, Atkinson S, Drury D, Casey L, Ferland G, Gundberg C, et al. Prevalence of low bone mass and deficiencies of vitamins D and K in pediatric patients with cystic fibrosis from 3 Canadian centers. *Pediatrics*. 2008;122(5):1014-20.
- Khazai NB, Judd SE, Jeng L, Wolfenden LL, Stecenko A, Ziegler TR, et al. Treatment and prevention of vitamin D insufficiency in cystic fibrosis patients: comparative efficacy of ergocalciferol, cholecalciferol, and UV light. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(6):2037-43.
- Conway SP, Wolfe SP, Brownlee KG, White H, Oldroyd B, Truscott JG, et al. Vitamin K status among children with cystic fibrosis and its relationship to bone mineral density and bone turnover. *Pediatrics*. 2005;115(5):1325-31.
- Curran DR, McArdle JR, Talwalkar JS. Diabetes mellitus and bone disease in cystic fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2009;30(5):514-30.
- Manolagas SC, Jilka RL. Bone marrow, cytokines, and bone remodeling. Emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. *N Engl J Med*. 1995;332(5):305-11.
- Aris RM, Stephens AR, Ontjes DA, Deneen Blackwood A, Lark RK, Hensler MB, et al. Adverse alterations in bone metabolism are associated with lung infection in adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(5):1674-8.
- Aris RM, Renner JB, Winders AD, Buell HE, Riggs DB, Lester GE, et al. Increased rate of fractures and severe kyphosis: sequelae of living into adulthood with cystic fibrosis. *Ann Intern Med*. 1998;128(3):186-93.
- Rossini M, Del Marco A, Dal Santo F, Gatti D, Braggion C, James G, et al. Prevalence and correlates of vertebral fractures in adults with cystic fibrosis. *Bone*. 2004;35(3):771-6.
- Elkin SL, Fairney A, Burnett S, Kemp M, Kyd P, Burgess J, et al. Vertebral deformities and low bone mineral density in adults with cystic fibrosis: a cross-sectional study. *Osteoporos Int*. 2001;12(5):366-72.
- Paccou J, Zeboulon N, Combescurc C, Gossec L, Cortet B. The prevalence of osteoporosis, osteopenia, and fractures among adults with cystic fibrosis: a systematic literature review with meta-analysis. *Calcif Tissue Int*. 2010;86(1):1-7.
- Erkkila JC, Warwick WJ, Bradford DS. Spine deformities and cystic fibrosis. *Clin Orthop Relat Res*. 1978;(131):146-50.
- Haworth CS, Selby PL, Horrocks AW, Mawer EB, Adams JE, Webb AK. A prospective study of change in bone mineral density over one year in adults with cystic fibrosis. *Thorax*. 2002;57(8):719-23.
- Aris RM, Merkel PA, Bachrach LK, Borowitz DS, Boyle MP, Elkin SL, et al. Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(3):1888-96.
- Kelly TL, Specker BL, Binkely T, Zemel BS, Leonard MB, Kalkwarf HJ, et al. Pediatric BMD reference database for US white children. *J Bone Miner Metab*. 2005;36(S1):1-101.
- Carrascosa A, Rio L, Gussinye M, Yeste D, Audi L. Mineralización del esqueleto óseo durante la infancia y adolescencia. Factores reguladores y patrones de normalidad. *An Esp Pediatr*. 1994;40:246-52.

35. Greer RM, Buntain HM, Potter JM, Wainwright CE, Wong JC, O'Rourke PK, et al. Abnormalities of the PTH-vitamin D axis and bone turnover markers in children, adolescents and adults with cystic fibrosis: comparison with healthy controls. *Osteoporos Int.* 2003;14(5):404-11.
36. Aris RM, Ontjes DA, Buell HE, Blackwood AD, Lark RK, Caminiti M, et al. Abnormal bone turnover in cystic fibrosis adults. *Osteoporos Int.* 2002;13(2):151-7.
37. Baroncelli GI, De Luca F, Magazzù G, Arrigo T, Sferlazzas C, Catena C, et al. Bone demineralization in cystic fibrosis: evidence of imbalance between bone formation and degradation. *Pediatr Res.* 1997;41(3):397-403.
38. West N, Lechtzin N, Merlo C, Turowski J, Davis M, Ramsay M, et al. Appropriate goal level for 25-hydroxyvitamin D in cystic fibrosis. *Chest.* 2011;140(2):469-74.
39. Hall WB, Sparks AA, Aris RM. Vitamin d deficiency in cystic fibrosis. *Int J Endocrinol.* 2010;2010:218691.
40. Hardin DS, Adams-Huet B, Brown D, Chaffield B, Dyson M, Ferkol T, et al. Growth hormone treatment improves growth and clinical status in prepubertal children with cystic fibrosis: results of a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(12):4925-9.
42. Aris R, Lester G, Caminiti C, Blackwood D, Hensler M, Lark R, et al. Efficacy of alendronate in adults with cystic fibrosis with low bone density. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169(1):77-82.
43. Haworth C, Selby P, Adams E, Mawer E, Horrocks, Webb A. Effect of intravenous pamidronate on bone mineral density in adults with cystic fibrosis. *Thorax.* 2001;56(4):314-6.
44. Aris R, Lester G, Renner J, Winders A, Blackwood D, Lark R, et al. Efficacy of pamidronate of osteoporosis in patients with cystic fibrosis following lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(3 Pt 1):941-6.
45. Chapman I, Greville H, Ebeling PR, King SJ, Kotsimbos T, Nugent P, et al. Intravenous zoledronate improves bone density in adults with cystic fibrosis (CF). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;70(6):838-46.
46. Conway S, Oldroyd B, Morton A, Truscott J, Peckham D. Effect of oral bisphosphonates on bone mineral density and body composition in adult patients with cystic fibrosis: a pilot study. *Thorax.* 2004;59(8):699-703.
47. Girón RM, Moliní P, García-Vadillo A, Quintana ML, Rodríguez-Salvanés F, Jiménez I, et al. Protocol for prevention and treatment of osteoporosis in patients with cystic fibrosis. *Med Clin (Barc).* 2005;125(9):325-8.
48. Papaioannou A, Kennedy CC, Freitag A, Ioannidis G, O'Neill J, Webber C, et al. Alendronate once weekly for the prevention and treatment of bone loss in Canadian adult cystic fibrosis patients (CFOS trial). *Chest.* 2008;134(4):794-800.
49. Conwell L, Chang A. Bisphosphonates for osteoporosis in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(4):CD002010.



## Capítulo 31

# ENFERMEDAD PANCREÁTICA ENDOCRINA: FISIOPATOLOGÍA, CLÍNICA, DESPISTAJE Y TRATAMIENTO

### **Raquel Barrio Castellanos**

Unidad de Diabetes Pediátrica. Universidad de Alcalá  
Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

### **M<sup>a</sup> Teresa Muñoz Calvo**

Servicio de Endocrinología. Universidad Autónoma  
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid

## INTRODUCCIÓN

La Fibrosis Quística (FQ) es la enfermedad inflamatoria letal autosómica recesiva más frecuente en población caucásica (1), y afecta a diversos órganos secretores, fundamentalmente al pulmón, páncreas e intestino.

La afectación pancreática involucra tanto al páncreas exocrino, encargado de la síntesis y secreción de enzimas necesarias para la absorción adecuada de alimentos, como al páncreas endocrino, productor de hormonas. En este último, se produce una disfunción evolutiva de las células de los islotes beta pancreáticos, lo cual condiciona una disminución progresiva en la secreción de insulina, responsable final de la alteración del metabolismo de los hidratos de carbono, cuya máxima expresión es la diabetes (diabetes relacionada con FQ [DRFQ]) (2,3). En general, esta alteración es un suceso tardío de la enfermedad y se suele desarrollar hacia al final de la segunda década de la vida (4).

Desde el principio de los años 90, el tratamiento de la FQ ha sufrido importantes avances tanto en el aspecto nutricional como en los cuidados médicos, lo que ha llevado a una mayor supervivencia. El aumento en la expectativa de vida ha provocado un incremento en el número de adolescentes y adultos con alteraciones hidrocarbonadas (AH) en FQ. Datos recientes del Registro de la Fundación Americana de Fibrosis Quística (5) sugieren que muchos pacientes con FQ nacidos en las dos últimas décadas sobrevivirán más allá de los 40 años (la mediana de supervivencia predicha actualmente es de 37,4 años). En la actualidad, la DRFQ se diagnostica a una edad media de 21 años (6) y las diferencias en la prevalencia de las AH entre los distintos centros se deben a la distinta edad de la población controlada y, sobre todo, a los métodos utilizados para su búsqueda y diagnóstico.

Es bien conocido que el desarrollo de la DRFQ se asocia con un deterioro en el estado de salud, contribuyendo al déficit nutricional con pobre ganancia ponderal, disminución de la función pulmonar e incremento de la mortalidad en los pacientes afectos (7,8), motivos por los que se recomienda una detección precoz y un tratamiento adecuado (9).

## FISIOPATOLOGÍA

La patogenia de las AH relacionadas con FQ es multifactorial y tanto los factores genéticos como los ambientales contribuyen al riesgo de su aparición (10). Se piensa que la alteración primaria es una destrucción de los islotes pancreáticos como resultado de la fibrosis y atrofia acinar, junto con una infiltración progresiva por células grasas del páncreas. Este proceso lleva a un deterioro progresivo de la función de la célula  $\beta$  y, finalmente, al déficit de insulina. Sin embargo, no todos los hallazgos pueden ser explicados por la fibrosis, ya que el examen histológico del páncreas procedente de autopsias de estos pacientes, además de demostrar una disminución de la masa de células  $\beta$ , de células  $\alpha$  productoras de glucagón y las productoras de polipéptido pancreático (PP), evidencia un aumento o un mantenimiento de las células  $\delta$  productoras de somatostatina. Por otra parte, se ha observado una disminución en el número de células  $\beta$  tanto en los enfermos con FQ con diabetes como sin ella, pero cuando existe diabetes hay una mayor variabilidad en el tamaño de los islotes comparado con el páncreas de los enfermos con FQ sin diabetes y con los controles.

Estudios recientes han identificado también la presencia de sustancia amiloide en los islotes de los enfermos con FQ y diabetes, semejante a la que se encuentra en la diabetes tipo 2, aunque su implicación patogénica no está clara. Se ha sugerido que el acúmulo de sustancia amiloide podría jugar un papel en la DRFQ, ya que ha sido encontrada en pacientes con DRFQ y no en los pacientes con FQ sin diabetes. Mutaciones en el gen que codifica por la proteína CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) condicionarían una alteración en el pH intracelular, pudiendo predisponer a la agregación intracelular de sustancia amiloide dentro de los islotes, tóxica para las células  $\beta$ , produciendo apoptosis de las mismas.

En resumen, se cree que la obstrucción de los ductus pancreáticos lleva a un flujo reducido en el tejido pancreático, causando daños isquémicos y muerte de las células  $\beta$ . Los islotes de Langerhans inicialmente son preservados, pero el tejido acinar es destruido progresivamente y sustituido finalmente por tejido fibroso graso. Esto explicaría por qué la diabetes es rara en la primera década de la vida y su prevalencia se incrementa con la edad.

En la aparición de las alteraciones hidrocarbonadas, además de la insulinopenia que es el factor principal, también parece jugar un papel la resistencia a la insulina (RI) secundaria a la inflamación, infecciones respiratorias y tratamiento esteroideo.

Los principales factores de riesgo para el desarrollo de la DRFQ incluyen la edad, el sexo femenino, la insuficiencia pancreática exocrina, la mala función pulmonar y el trasplante previo de órganos (11). Ya que la mayoría de las personas con FQ tiene insuficiencia pancreática exocrina y no todos desarrollan AH, se postula la existencia de otros factores etiológicos que puedan determinar el riesgo individual para desarrollarla.

Los pacientes con DRFQ tienen peor función pulmonar que aquellos sin diabetes, y el declinar de la función pulmonar es paralelo a la gravedad de las AH. Se sugiere, por tanto, que el mecanismo de este deterioro clínico está relacionado con un incremento del catabolismo proteico debido al déficit de insulina. Además, los individuos con diabetes mellitus (DM) sin FQ tienen también cambios histológicos en el parénquima pulmonar, incluyendo engrosamiento de la membrana basal, fibrosis y obliteración septal (12), sugiriendo que esto sea secundario al efecto deletéreo de la hiperglucemia. Todos estos aspectos apoyan la necesidad de un tratamiento precoz de la DRFQ.

## GENÉTICA

La FQ es causada por mutaciones en el gen localizado en el cromosoma 7 (7q31.2; OMIM 219700) que codifica para la proteína CFTR. La proteína CFTR es un canal orgánico de salida de aniones en la membrana celular que es permeable al cloro y a otros grandes iones orgánicos, como el bien conocido antioxidante glutatión reducido (GSH) (13).

Las mutaciones del gen *CFTR* condicionan una reducción en la funcionalidad de la proteína CFTR, llevando a una alteración de la composición electrolítica de las secreciones y, secundariamente, a un incremento en la viscosidad, responsable de la obstrucción y fibrosis progresiva en varios órganos, entre ellos el páncreas.

La etiología de la DRFQ es compleja y la participación del *CFTR* en su patología no está totalmente clarificada. En la actualidad, se acepta que una expresión anómala del gen *CFTR* en el páncreas exocrino es en parte responsable de la DRFQ, ya que esta se da en pacientes con FQ con mutaciones graves del gen *CFTR*, siendo la más frecuente (94% de los individuos afectados) la F508del (5), debida a una delección de 3pb que lleva a la pérdida de fenilalanina en posición 508. Los niveles de expresión de este gen son muy altos en el islote pancreático, incluso mayores que en otras zonas del páncreas y esto ha sido puesto de manifiesto, aún con resultados variables, tanto por estudios de cADN, como con técnicas de hibridación *in situ*.

La posible influencia de otros factores adicionales, tales como factores ambientales e interacción gen-gen, se basa en que la diabetes afecta solo a una fracción de pacientes con mutaciones idénticas del gen *CFTR* y que hay un gran espectro de los fenotipos y gravedad de la FQ en pacientes que tienen la misma combinación de mutaciones (14).

## INFLAMACIÓN, INMUNIDAD Y ESTRÉS OXIDATIVO

La FQ se asocia a infección bacteriana crónica y a inflamación mantenida, dos procesos que llevan al estrés oxidativo por incremento de la producción de radicales libres. Junto a ello, los defectos del gen *CFTR* afectan directamente al transporte y a la homeostasis del glutatión, y la malabsorción limita la captación de vitaminas antioxidantes endógenas. Todo ello altera el balance entre pro y antioxidantes y promueve el estrés oxidativo (13-15) que se observa durante el curso de la enfermedad e induce la alteración de la célula  $\beta$ , ya que su alta tasa de síntesis proteica la hace particularmente susceptible al estrés del retículo endoplásmico (13). Los pacientes con FQ son especialmente sensibles al estrés oxidativo, pues su protección antioxidante está alterada (tanto los perfiles exógenos como endógenos) y la producción de oxidantes exagerada.

La propia hiperglucemia puede causar estrés oxidativo en la mitocondria, glicación no enzimática de las proteínas y autooxidación de la glucosa. Así mismo, la elevación de los ácidos grasos libres (AGL) es causante también de estrés oxidativo debido a la falta de unión mitocondrial y a la  $\beta$ -oxidación que conduce a un incremento en la formación de radicales libres. A su vez, el estrés oxidativo puede llevar a la activación de las vías de señalización sensibles al estrés, las cuales pueden empeorar tanto la secreción como la acción de la insulina dando lugar a insulino resistencia que conduce a una alteración de la tolerancia a la glucosa (ATG) y a diabetes.

En resumen, en la FQ existe una relación estrecha entre disfunción de *CFTR*, estrés oxidativo y DRFQ.

## DINÁMICA DE LA INSULINA

El mecanismo prevalente de la DRFQ parece ser el resultado de la inflamación pancreática crónica (16) y la pérdida potencial de las células de los islotes, llevando a menor reserva y producción de insulina, junto a un estado variable de RI. La contribución de la RI a la etiología de la DRFQ todavía no está clara, ya que los estudios aportan resultados no concluyentes (17).

Los corticoides y las infecciones pueden ser los causantes de RI intermitente. El TNF- $\alpha$ , incrementado en las fases de infecciones agudas, puede afectar a la señalización del receptor de insulina, mientras que los corticoides disminuyen la utilización de la glucosa por el músculo esquelético y alteran la supresión de la producción de glucosa hepática regulada por la insulina. Además, se ha demostrado que el aclaramiento de insulina está aumentado en FQ de un 30 a un 40%, tanto en pacientes con diabetes como sin ella.



La alteración pancreática es progresiva y el déficit de insulina es grave pero no total, no haciéndose evidente hasta que ha disminuido de manera importante su producción (18). Por ello, en general, la secreción basal de insulina está inicialmente preservada con una disminución de su respuesta ante estímulos y con ausencia de la primera fase de la secreción de insulina en la mayoría de los individuos con FQ. El pico de respuesta está retrasado (pico entre 90 y 120 minutos en FQ vs. 30–60 minutos en sujetos sanos), tanto en la sobrecarga oral de glucosa (SOG) como en la intravenosa, incluso mientras se mantiene la normalidad del metabolismo hidrogenocarbonado. Cuando la secreción de insulina va declinando, aparece la hiperglucemia postprandial y posteriormente la hiperglucemia en ayunas. El incremento rápido de glucosa postprandial se acompaña de una respuesta de insulina retrasada y prolongada, que puede ser causante de que el paciente pueda presentar síntomas tanto de hipoglucemia como de hiperglucemia.

También existe una disminución de la secreción de glucagón y de polipéptido pancreático. El glucagón eleva los niveles de glucosa en sangre, por lo que su respuesta disminuida en FQ puede explicar que, aun en presencia de acusada insulopenia, los pacientes con FQ puedan no manifestar la diabetes.

En la actualidad se discute el papel que tiene la malabsorción grasa, el rápido vaciado gástrico y el eje incretina (19) en la hiperglucemia postprandial. Las incretinas segregadas por las células L y K intestinales, como el GLP-1 (*Glucagón like-peptide*) y el GIP (*Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide*), juegan un papel importante en la secreción de la insulina postprandial. La grasa es un potente estimulador de la liberación de incretinas y en la FQ existe en el 90% una maldigestión grasa que a menudo es corregida de forma incompleta por el suplemento de las enzimas pancreáticas. La digestión de la grasa para liberar ácidos grasos libres es esencial para enlentecer el vaciado gástrico y estimular la liberación de incretinas. Estas alteraciones en el metabolismo grasa llevan a oscilaciones glucémicas exageradas en el período postprandial.

## DESPISTAJE Y DIAGNÓSTICO

Los criterios actuales para el diagnóstico de diabetes, en general, se basan en el riesgo de aparición de complicaciones microvasculares, pero esto no es lo más importante en los casos de FQ, en los que hay que tener más en cuenta su evolución específica. Así, aunque las complicaciones microvasculares ocurren en la FQ, el declinar del peso y el deterioro de la función pulmonar pueden ser más relevantes en la evolución de la enfermedad. La pobre ganancia ponderal se asocia con un empeoramiento de la función pulmonar y ambos con una mortalidad más precoz. Este deterioro nutricional y pulmonar preceden al diagnóstico de la DRFQ (20) según los criterios estándar, pero las anomalías glucémicas más precoces asociadas con dicho declinar clínico no han sido todavía bien definidas/determinadas (21).

Debido a la conocida asociación entre malnutrición, catabolismo proteico y FQ, y dado el potente efecto anabólico de la insulina, el impacto nutricional del déficit de insulina puede ser mayor en la FQ que el impacto metabólico de la propia hiperglucemia per se. Así, si existe hiperglucemia, la concentración de glucosa en el aire espirado está elevada, y esto promueve el crecimiento bacteriano. Por otra parte, la existencia de hiperglucemia postprandial incrementa el estrés oxidativo, favoreciendo también la infección.

La DRFQ es parte de una serie de anomalías del metabolismo hidrogenocarbonado que va desde la tolerancia normal a la glucosa, pasando por la alteración de la tolerancia a la glucosa y la alteración indeterminada de la glucosa hasta llegar a diabetes con o sin hiperglucemia en ayunas. El despistaje de las AH se aconseja en la actualidad en pacientes con FQ >10 años (22). Clásicamente, se ha considerado que las anomalías de la tolerancia a la glucosa eran infrecuentes en los niños menores de 10 años, pero estudios recientes demuestran que esto no es así. *Ode et al.* (23) han demostrado una alta frecuencia de AH en niños con FQ con edades entre 6 y 9 años y han evidenciado que su presencia predice un alto riesgo para el desarrollo precoz de diabetes. Todo esto apoya la necesidad de, en un futuro próximo, adelantar el despistaje de las AH a edades más precoces.

En 2009, la Fundación Americana de Fibrosis Quística, junto con la Sociedad Americana de Diabetes y la Sociedad Americana de Endocrinología Pediátrica (22) realizaron una reunión conjunta de expertos para poner al día las guías clínicas de cuidado en los pacientes con DRFQ. Entre sus conclusiones destacan que el despistaje debe hacerse mediante determinación anual de SOG de 2 horas utilizando 1,75 g/Kg de glucosa hasta un máximo de 75 g, a partir de los 10 años y realizada en un período estable de la enfermedad, es decir al menos 6-12 semanas después de una descompensación de la FQ o de haber recibido tratamiento con esteroides. Apuntan que la HbA1c no es suficientemente sensible para el diagnóstico de la DRFQ (24) y no debe ser usada como prueba de despistaje. Tampoco deben ser usadas con este fin las glucemias domiciliarias ni la monitorización continua de glucosa, aunque diversos estudios han puesto en evidencia que la monitorización continua de glucosa es una buena herramienta para predecir las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en niños con FQ (25). En este consenso se resumen también las actuaciones para el despistaje de las alteraciones hidrocarbonadas en el paciente ambulatorio ante enfermedad aguda, alimentación enteral continua, transplante de órganos o embarazo (Tabla 1). La clasificación de los distintos tipos de AH queda reflejada en la Tabla 2.

Tabla 1	Diagnóstico de la diabetes relacionada con FQ (DRFQ) en diferentes situaciones
Pacientes ambulatorios	Sobrecarga oral de glucosa (SOG) anual Diagnóstico basado en: - Glucemia ayunas $\geq 126$ mg/dL - Glucemia 2h SOG $\geq 200$ mg/dL - HbA1c $\geq 6,5\%$ - Glucemia azar $\geq 200$ mg/dL + poliuria, polidipsia Las tres primeras deben ser repetidas
Alimentación enteral continua	El diagnóstico basado en glucosa a la mitad de la ingesta o postingesta $\geq 200$ mg/dL Confirmado en dos noches diferentes Si se hace con glucemia capilar, confirmar la medida en el laboratorio
Embarazo Con SOG 75 g	Diagnóstico basado en: - Ayunas $\geq 92$ mg/dL - 1h $\geq 180$ mg/dL - 2h $\geq 153$ mg/dL
Enfermedad aguda o esteroides sistémicos	El diagnóstico se basa en: - Presencia de hiperglucemia que persiste durante $> 48$ h La hiperglucemia se define como: - Glucemia en ayunas $\geq 126$ mg/dL - Glucemia 2h postingesta $\geq 200$ mg/dL Si se hace con glucemia capilar confirmar la medida en el laboratorio

Tomado de Ref. 22.

Tabla 2	Clasificación de las alteraciones hidrocarbonadas en FQ		
Categorías	SOG basal (mg/dL)	SOG 30-90'	SOG 120'
TNG	$< 100$	$< 200$	$< 140$
AGA	100-125	-	$< 140$
AIG	$< 100$	$\geq 200$	$< 140$
ATG	$< 126$	$< 200$	140-199
DRFQ-HA-	$< 126$	-	$\geq 200$
DRFQ-HA+	$\geq 126$	-	$\geq 200$

TNG: Tolerancia Normal a la Glucosa. AGA: Alteración de la Glucemia en Ayunas. AIG: Alteración Indeterminada de la Glucosa. ATG: Alteración de la Tolerancia a la Glucosa. DRFQ-HA-: Diabetes Relacionada con FQ sin Hiperglucemia en Ayunas. DRFQ-HA+: Diabetes Relacionada con FQ con Hiperglucemia en Ayunas.  
Tomado de Ref. 22.

## CLÍNICA DE LA DRFQ

Se desarrolla de manera insidiosa y los pacientes pueden estar asintomáticos durante varios años. Inicialmente, existe hiperglucemia postprandial, que evoluciona a hiperglucemia en ayunas. A veces, esta solo se manifiesta en situaciones de estrés. Los síntomas más frecuentes se exponen en la Tabla 3. La cetoacidosis es rara, debido probablemente a la suficiente secreción endógena de insulina para inhibir la cetogénesis, y a la asociación de un defecto de glucagón (22).

**Tabla 3** Síntomas clínicos que pueden indicar la presencia de DRFQ

1	Poliuria o polidipsia inexplicadas
2	Fallo en la ganancia de peso, a pesar de un adecuado tratamiento nutricional
3	Velocidad de crecimiento disminuida
4	Retraso en la progresión de la pubertad
5	Disminución inexplicable de la función pulmonar

En la expresividad clínica intervienen, entre otros factores, la malnutrición, las infecciones, el tratamiento esteroideo, el aumento del gasto energético, el déficit de glucagón, la malabsorción, las alteraciones de la función hepática y la pubertad. Dado que muchos de estos factores fluctúan, la tolerancia hidrocarbonada también puede fluctuar en el tiempo (26).

Ocasionalmente, existen manifestaciones inespecíficas como fallo nutricional, retraso del crecimiento y/o de la pubertad, y empeoramiento de la función pulmonar (27).

## TRATAMIENTO

Hay que explicar al paciente que la DRFQ es diferente tanto de la diabetes tipo 1 como de la tipo 2, y que no es una complicación infrecuente en el contexto de la FQ.

La educación diabetológica debe ser realizada por un equipo multidisciplinar con experiencia en DRFQ, siendo prioritario que exista una adecuada comunicación entre la Unidad de FQ y la de diabetes (28).

Los objetivos del tratamiento son los siguientes:

- Mantener un adecuado estado nutricional.
- Normalizar los niveles de glucemia con la máxima cantidad de insulina, para maximizar los efectos anabólicos de esta.
- Procurar una buena adaptación psicológica, social y emocional, para asumir la enfermedad.
- Prevenir las hipoglucemias.
- Adaptarse con flexibilidad al estilo de vida del paciente.
- Realizar estrictamente el autocontrol diario.

### TRATAMIENTO NUTRICIONAL

Debe ser flexible para adaptarse al estilo de vida del paciente. El aporte calórico debe ser elevado, del 120 al 150% de las recomendaciones diarias. Las grasas aportan triglicéridos de cadena larga y ácidos grasos esenciales, y no deben restringirse, ya que hacen la dieta menos calórica. La ingesta proteica debe aportar del 15 al 20 % de las calorías. Asimismo, la dieta debe ser rica en sal, ya que existen pérdidas de sodio por el sudor, enfermedades intercurrentes y con el ejercicio (29).

Un dietista con conocimientos de la dieta de la FQ y de la DM debe enseñar a estos pacientes y realizar una reevaluación continuada de la dieta. Las frecuentes enfermedades intercurrentes necesitan un ajuste del plan de comidas. En la Tabla 4 se comparan los aportes nutricionales en pacientes con DRFQ y otros tipos de diabetes.

	DM tipo 1 y 2	DRFQ
Calorías	≤ 100% de lo calculado para la edad y sexo	120-150% del aporte calórico para la edad y sexo (prevenir malnutrición)
Grasas	< 35% del total de calorías	40% del total de calorías
Azúcares refinados	Hasta el 10% del total de calorías	Sin restricción
Carbohidratos	50-55% del total de calorías	45-50% del total de calorías
Fibra	Recomendada por sus efectos beneficiosos	Recomendada en los pacientes bien nutridos. En los desnutridos puede comprometer al aporte calórico
Proteínas	10-15% del total de calorías. No más de 1 g/kg/día	10-15% del total de calorías
Sal	≤ 3 g/día	Sin restricciones

En pacientes con ATG hay que disminuir los batidos azucarados e incrementar los alimentos con densidad calórica elevada para prevenir la pérdida de peso. Hay que distribuir los carbohidratos a lo largo del día. En las fases iniciales de la alteración hidrocarbonada en FQ hay que realizar una SOG anual y controles de glucemia capilar durante las fases agudas de la enfermedad (30).

En pacientes con DRFQ se debe sustituir el exceso de batidos azucarados de alto índice glucémico por nutrientes con densidad calórica elevada, y distribuir los carbohidratos a lo largo del día. Además, hay que mantener el peso y el estado nutricional (31).

El uso de edulcorantes no nutritivos disminuye el número de calorías totales y únicamente se recomienda la utilización moderada de sacarina (no más de 2,5 mg al día). No se aconseja la ingesta de alcohol ni las bebidas azucaradas.

## TRATAMIENTO CON INSULINA

Debe realizarse precozmente, ya que mejora el estado nutricional y la función pulmonar. Hay que adaptar la insulina a la ingesta (32).

### Tipos de insulina

En el momento actual hay diferentes tipos de insulinas con distintos perfiles de acción, que se utilizan de forma asociada para imitar el patrón de la secreción fisiológica de insulina. En la Tabla 5 se exponen los tipos y duración de los diferentes tipos de insulinas.

Tipo de insulina	AAR*	Glargina	Detemir
Inicio acción	10'-15'	2-4 h	2-4 h
Máximo efecto	30'-90'	-	-
Duración	3-4 h	< 24 h	12-24 h

\* AAR = análogos acción rápida (lispro, aspártico y glulisina).

- Análogos de insulina de acción rápida: lispro, aspártico y glulisina.  
El inicio de acción más rápido de estas insulinas permite su administración 10-15 minutos antes de las comidas. Tienen un pico de acción entre los 30 y 90 minutos y una duración entre 3 y 4 horas.
- Análogos de acción prolongada: insulina glargina y la insulina detemir (32).

- **Insulina glargina:** el inicio de la actividad es a las 2 horas, la duración de unas 22-24 horas, con una acción bastante plana y una variabilidad cercana al 48%. El mayor riesgo de hipoglucemia ocurre a las 6-8 horas de su administración,

por eso a algunos pacientes se la administran por la mañana o al mediodía, en lugar de por la noche, para evitar hipoglucemias nocturnas. Este tipo de insulina no se puede mezclar con otras insulinas.

- **Insulina detemir:** es soluble a pH neutro, por lo que tras su inyección subcutánea permanece líquida y, por tanto, con menor variabilidad en su absorción. Obtiene mejores niveles de glucemia en ayunas, con menos variabilidad y menor ganancia de peso. En el niño y el adolescente hay que administrarla dos veces al día, ya que su duración varía, en función de la dosis, entre 12 y 20 horas.

### Régimen de tratamiento insulínico

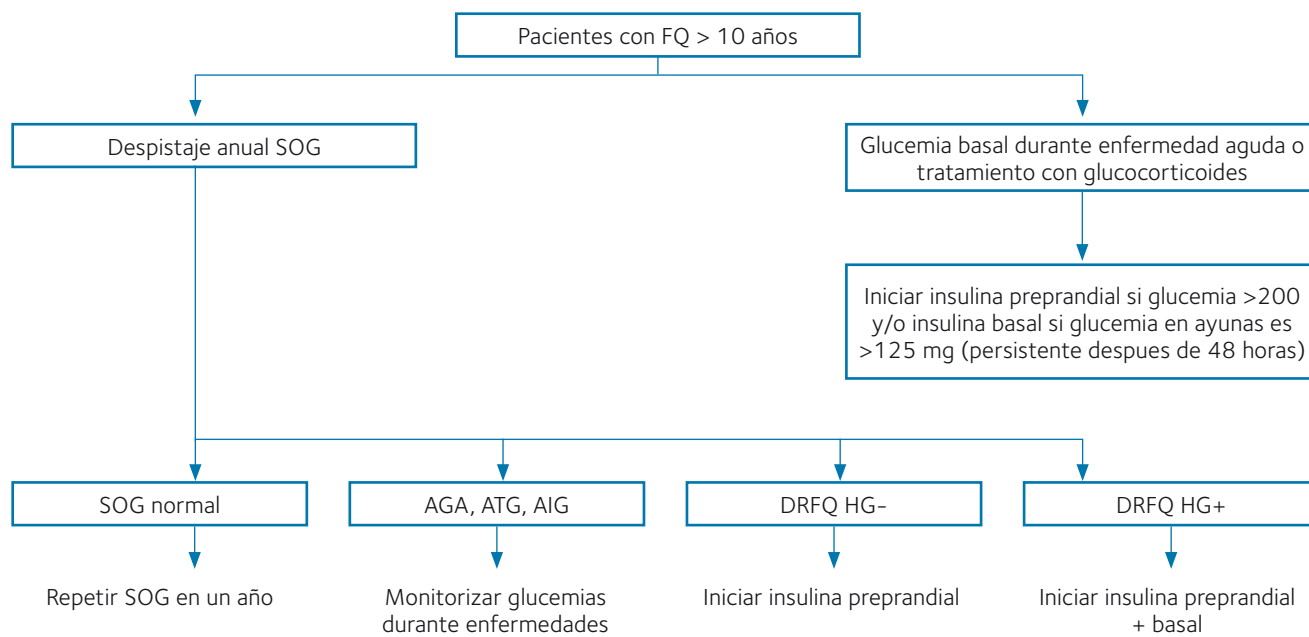
En la actualidad se usa el régimen basal-bolus, que es el que mejor remeda la secreción fisiológica de insulina tanto basal como prandial. Este régimen incluye una combinación de análogo de insulina basal (acción prolongada) y análogo de insulina de acción rápida en múltiples dosis subcutáneas. Toda pauta de insulino terapia debe ser individualizada, adaptada a las circunstancias de cada paciente (33).

Se debe comenzar con dosis con 1 UI de análogo de insulina de acción rápida por cada 15 g de carbohidratos consumidos. La dosis debe ser ajustada hasta alcanzar los objetivos adecuados de glucemia postprandial. Asimismo, el análogo de acción prolongada se comenzará con una dosis de 0,1 UI/Kg peso/día, por la mañana, ajustando según la glucemia basal. En pacientes con alimentación enteral nocturna, los requerimientos de insulina son más elevados.

Durante una enfermedad aguda o tratamiento con corticoides, los requerimientos de insulina son de dos a cuatro veces mayores. Cuando la enfermedad aguda se resuelve (4-6 semanas), los requerimientos de insulina vuelven a las necesidades habituales. En todos los pacientes hay que mantener los niveles de HbA1c entre el 6,5% y 7%.

En pacientes con intolerancia a los hidratos de carbono o tolerancia indeterminada a la glucosa, dosis bajas de insulina glargina podrían mejorar la función pulmonar o el peso, sin producir hipoglucemia (9) (Fig. 1).

FIGURA 1



**Despistaje y tratamiento en diabetes relacionada con FQ (DRFQ).** SOG= sobrecarga oral de glucosa. AGA= alteración de la glucemia en ayunas. ATG= alteración de la tolerancia a la glucosa. AIG= alteración indeterminada de la glucosa. DRFQ HG-= diabetes relacionada con fibrosis quística sin hiperglucemia en ayunas. DRFQ HG+=diabetes relacionada con fibrosis quística con hiperglucemia en ayunas.

En pacientes con DRFQ sin hiperglucemia en ayunas (25%), la hiperglucemia postprandial intermitente no parece llevar a un incremento de las complicaciones microvasculares, pero las consecuencias nutricionales del déficit de insulina podrían alterar la evolución de la enfermedad. Se ha demostrado que el tratamiento con análogos de insulina de acción rápida antes de las comidas rompería el catabolismo proteico, la pérdida de peso y el declinar de la función pulmonar, por la acción anabólica de la insulina (34) (Fig. 1).

En pacientes con DRFQ con hiperglucemia en ayunas (5%), la insulina debe adaptarse a los hábitos alimentarios y el régimen de vida de cada paciente. Se utilizarán análogos de acción rápida antes de cada ingesta y análogos de acción prolongada (insulina glargina o detemir) (35) (Fig. 1). Si se utiliza alimentación a través de sonda nasogástrica, gastrostomía o yeyunostomía se precisa insulina extra o tratamiento con infusión continua de insulina para mantener los niveles de glucemia normales.

En la mujer embarazada con DRFQ se debe ajustar la insulina a las necesidades, y adaptarla al consumo de hidratos de carbono para mantener unos niveles de glucemia normales (4-6 determinaciones de glucemia capilar/día) (36). Debe monitorizarse la ganancia de peso y comenzar con suplementos orales si fuera necesario (37).

- **Sistemas de infusión subcutánea continua de insulina:** la terapia con sistemas de infusión subcutánea continua de insulina (bombas de insulina o ISCI) ofrece en la práctica clínica actual la manera más fisiológica de aportar esta hormona. Con la ISCI se puede adaptar mejor el aporte basal de insulina a las necesidades cambiantes a lo largo de las 24 horas, y aportar diferentes tipos de bolus para cubrir mejor los distintos tipos de ingesta o las hiperglucemias esporádicas. Además, el aporte continuo y la utilización de un solo tipo de insulina (análogos de acción rápida) llevan a una menor variabilidad en la absorción de la insulina. Los pacientes con DRFQ generalmente requieren el 20-30% de la dosis total de insulina como basal (los pacientes con DM tipo 1 precisan el 40-50%) (38). El resto se dividirá en bolus distribuidos en las comidas y las tomas intermedias.

### Monitorización de la glucemia y ajustes del tratamiento

El objetivo glucémico en ayunas y antes de las comidas (si el período desde la ingesta previa es superior a 3 horas) debe estar entre 80 y 120 mg/dL y a las 2 horas de la ingesta entre 100 y 140 mg/dL. Las glucemias nocturnas deben ser superiores a 90 mg/dL (22). Estos objetivos se individualizarán en función de la edad.

El paciente con DRFQ debe realizar controles de glucemia capilar antes y 2 horas postingesta para ajustar las insulinas preprandiales, y nocturno y en ayunas para ajuste de la insulina basal tanto en el tratamiento con MID (múltiples dosis de insulina) como con ISCI (bomba de insulina). La frecuencia de la monitorización de las glucemias capilares debe ser individualizada (en el caso de una diabetes inestable se precisan determinaciones glucémicas más frecuentes que en el caso de la diabetes estable).

Los ajustes de insulina e ingesta según controles glucémicos se pueden realizar mediante:

- **El factor de sensibilidad:** refleja la sensibilidad de cada paciente a la acción de la insulina y nos indica el descenso de la glucemia en mg/dL que podemos esperar por cada unidad extra de análogo de insulina rápida que administremos (22). Este factor es de utilidad para corregir las situaciones de hiperglucemia:

$$\text{Factor de sensibilidad} = 1.700 / \text{dosis total de insulina del día} = X \text{ mg/dL}$$

Para la corrección de una hiperglucemia, la dosis correctora necesaria se determina a partir del factor de sensibilidad y del valor deseado de glucemia, el cual depende del momento del día (antes o después de la ingesta):

$$\text{Glucemia real} - \text{Valor deseado} / \text{Factor de sensibilidad} = \text{Unidades de insulina a administrar}$$

- **Relación dosis de insulina por ración de hidratos de carbono:** nos indica la cantidad de insulina necesaria para metabolizar una ración de hidratos de carbono. A pesar de que hay fórmulas para calcularlo, lo mejor es ir valorando en cada ingesta qué cantidad de insulina es capaz de conseguir una glucemia postprandial adecuada partiendo de una glucemia normal. Esta relación es muy útil para adaptar la dosis de insulina cuando se quieren tomar más o menos hidratos de carbono de los habituales o cuando se quiere hacer una ingesta extra (31).

## EJERCICIO

El ejercicio es beneficioso, ya que su práctica regular mejora el control glucémico y disminuye las necesidades de la insulina por aumento de la sensibilidad a la misma. También, a nivel respiratorio mejora la función pulmonar, y a nivel psicológico tiene efecto antidepresivo, ayudando al paciente a aumentar la sensación de bienestar. Asimismo, es beneficioso a largo plazo sobre el perfil lipídico, la tensión arterial y la actividad cardíaca; es decir, mejora los factores de riesgo cardiovascular.

El paciente con diabetes y FQ debe practicar ejercicio aeróbico moderado según su capacidad, lo cual ayuda a un mejor control de la diabetes. Antes del ejercicio hay que ajustar bien la dieta y la insulina; para ello, hay que monitorizar la glucemia capilar, lo que permitirá una actuación adecuada en cada situación. Se debe aconsejar consumir dosis extras si existe pérdida de peso por ejercicio (39).

## EDUCACIÓN DIABETOLÓGICA

El paciente debe recibir educación diabetológica continuada y tener el soporte 24 horas al día. Debe ser multidisciplinario, integrado por diabetólogo, educador de diabetes, dietista, psicólogo y demás especialistas necesarios para el control y tratamiento de su enfermedad de base (22).

Hay que proporcionar soporte psicológico. Debido a la necesidad de realizar múltiples terapias en estos pacientes, la introducción de un nuevo tratamiento debe realizarse con tacto para evitar el agobio y el derrumbamiento psicológico. Hay que hacer hincapié en que el tratamiento de la diabetes va a mejorar el estado general. Para ello, se precisa el apoyo de todos los miembros del equipo diabetológico.

## ANTIDIABÉTICOS ORALES

Son de poca utilidad por los escasos beneficios que aportan, los potenciales efectos adversos y la falta de estudios que avalen su eficacia y seguridad. Se podrían utilizar en las fases iniciales de la DRFQ, especialmente en situaciones sin hiperglucemia en ayunas.

Los nuevos secretagogos orales de insulina, como la repaglidina, aumentan la secreción endógena de insulina, pero son menos efectivos que los análogos de insulina de acción rápida para controlar la hiperglucemia postprandial (40). Las sulfonilureas producen hipoglucemias y, por tanto, no están indicadas. La metformina disminuye la resistencia a la insulina, produciendo efectos secundarios como náuseas, diarrea y dolor abdominal, por lo que no está indicada. La acarbosa disminuye la glucemia postprandial, pero puede producir diarrea, anorexia y distensión abdominal. Las tiazolidinedionas se han asociado recientemente a osteoporosis, lo que limita su uso en este tipo de pacientes (41).

## COMPLICACIONES

La **hipoglucemia** en el paciente tratado con insulina refleja un exceso de dosis; el riesgo está incrementado cuando existe malnutrición y/o incremento de las necesidades energéticas debidos a la inflamación y a la infección. Esta debe ser tratada precozmente y de manera intensiva por la dificultad de que remita, ya que presenta asociado un defecto de glucagón, aunque tiene una exagerada respuesta de catecolaminas (42). Si no existe alteración de la

conciencia, el tratamiento consiste en la ingesta de glucosa o cualquier hidrato de carbono de absorción rápida (azúcar, zumos, entre otros) en una cantidad de 10 a 15 g, acompañado posteriormente de otros 10 g de hidratos de carbono de absorción lenta. Hay que educar al paciente y a su familia sobre los síntomas, prevención y tratamiento de la hipoglucemia, incluyendo el uso de glucagón, que hay que utilizar si existe alteración de la conciencia.

El incremento en las expectativas de vida del paciente con FQ, incluso de aquellos con diabetes, ha hecho que las **complicaciones crónicas microvasculares** comiencen a surgir como entidades frecuentes (43). Es necesaria la realización del cribado inicial de las complicaciones crónicas tanto al diagnóstico de la diabetes, ya que esta puede llevar años silente, como después con periodicidad anual mediante el estudio del fondo de ojo, análisis de la excreción renal de albúmina y de la función renal, detección de neuropatía con valoración de los reflejos osteotendinosos y la sensibilidad vibratoria.

La prevalencia de estas alteraciones en DRFQ es para la **microalbuminuria** del 4 al 21% (44), para la retinopatía del 10 al 23% y para la neuropatía del 2,9 al 17%. *Andersen et al.* observan un 27% de retinopatía y un 6% de retinopatía proliferativa, sugiriendo que el mal control metabólico y la duración de la diabetes juegan un importante papel en el desarrollo de la retinopatía (45), como en otras formas de diabetes.

Otras manifestaciones gastrointestinales de neuropatía autoinmune, como vaciado gástrico retrasado, diarrea o estreñimiento también han sido descritas en la DRFQ. Los pacientes con FQ tienen un riesgo elevado de desarrollar enfermedad renal secundaria como resultado de medicaciones nefrotóxicas, fundamentalmente aminoglucósidos y ciclosporina.

Los pacientes con DRFQ no presentan un riesgo aumentado de **complicaciones macrovasculares**, ya que no se observa en ellos hiperlipemia, obesidad o hipertensión, y no consumen tabaco ni alcohol, aunque también es cierto que no viven lo suficiente para presentar enfermedad cardiovascular relacionada con la diabetes (46).

## BIBLIOGRAFÍA

- Lek N, Acerini CL. Cystic Fibrosis Related Diabetes Mellitus. Diagnostic and Management Challenges. *Curr Diabetes Rev.* 2010;6(1):9-16.
- Bismuth E, Laborde K, Taupin P, Velho G, Ribault V, Jennane F, et al. Glucose tolerance and insulina secretion, morbidity, and death in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2008;152(4):540-5, 545.e1.
- Moran A, Becker D, Casella SJ, Gottlier PA, Kirkman MS, Marshall BC, et al. Epidemiology, pathophysiology, and prognostic implications of cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes Care.* 2010;33(12):2677-83.
- O'Riordan SMP, Dattani MT, Hindmarsh PC. Cystic Fibrosis-Related Diabetes in childhood. *Horm Res Paediatr.* 2010;73(1):15-24.
- Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry: Annual Data Report 2007; Bethesda, Maryland. Available from: <http://www.cff.org>.
- Van der berg JMW, Kouwenberg JM, Heijerman HGM. Demographics of glucose metabolism in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2009;8(4):276-9.
- Martín-Frías M, Mâiz L, Carcavilla A, Barrio R. Long-term benefits in lung function and nutritional status of strict metabolic control of cystic fibrosis-related diabetes. *Arch Bronconeumol.* 2011;47(10):531-4.
- Stecenko AA, Moran A. Update on cystic fibrosis-related diabetes. *Curr Opin Pulm Med.* 2010;16(6):611-5.
- Mozzillo E, Franzese A, Valerio G, Sepe A, De Simone I, Mazzarella G et al. One-year glargine treatment can improve the course of lung disease in children and adolescents with cystic fibrosis and early glucose derangements. *Pediatr Diabetes.* 2009;10(3):162-7.
- Rana M, Munns CF, Selvadurai H, Donaghue KC, Craig ME. Cystic fibrosis-related diabetes in children. Gaps in the evidence? *Nat Rev Endocrinol.* 2010;6(7):371-8.
- Marshall BC, Butler SM, Stoddard M, Moran A, Liou TG, Morgan W. Epidemiology of cystic fibrosis-related diabetes. *J Pediatr.* 2005;146(5):681-7.
- Hsia CC, Raskin P. The diabetic lung: relevance of alveolar microangiopathy for the use of inhaled insulin. *Am J Med.* 2005;118(3):205-11.
- Ntimbane Th, Comte B, Mailhot G, Berthiaume Y, Poitout V, Prentki M, et al. Cystic Fibrosis-Related Diabetes: From CFTR dysfunction to oxidative stress. *Clin Biochem Rev.* 2009;30(4):153-77.
- Salvatore D, Buzzetti R, Baldo E, Forneris MP, Lucidi V, Manunza D, et al. An overview of international literature from cystic fibrosis registries. Part 3. Disease incidence, genotype/phenotype correlation, microbiology, pregnancy, clinical complications, lung transplantation, and miscellaneous. *J Cyst Fibros.* 2011;10(2):71-85.
- Ali BR. Is cystic fibrosis-related diabetes an apoptotic consequence of ER stress in pancreatic cells? *Med Hypotheses.* 2009;72(1):55-7.
- Blackman SM, Hsu S, Vanscoy LL, Collaco JM, Ritter SE, Naughton K, et al. Genetic modifiers play a substantial role in diabetes complicating cystic fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(4):1302-9.
- Hardin DS, LeBlanc A, Marshall G, Seilheimer DK. Mechanism of insulin resistance in cystic fibrosis. *Am J Physiol.* 1999;277(6 Pt 1):E1028-31.
- Battezzati A, Mari A, Zazzeron L, Alicandro G, Claut L, Battezzati M, et al. Identification of insulin secretory defects and insulin resistance during Oral Glucose Tolerance Test in a cohort of Cystic Fibrosis patients. *Eur J Endocrinol.* 2011;165(1):69-76.



19. Kuo P, Stevens JE, Russo A, Maddox A, Wishart JM, Jones KL, et al. Gastric emptying, incretin hormone secretion and postprandial glycemia in Cystic Fibrosis. Effects of pancreatic enzyme supplementation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(5):E851-5.
20. Hamed SH, Morton JR, Jaffé A, Field PI, Belessis Y, Yoong T, et al. Early glucose abnormalities in cystic fibrosis are preceded by poor weight gain. *Diabetes Care.* 2010;33(2):221-6.
21. Brodsky J, Dougherty S, Makani R, Rubenstein RC, Kelly A. Elevation of 1-hour plasma glucose during oral glucose tolerance testing is associated with worse pulmonary function in cystic fibrosis. *Diabetes Care.* 2011;34(2):292-5.
22. Moran A, Brunzell C, Cohen RC, Katz M, Marshall BC, Onady G, et al. Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes. A position statement of American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. *Diabetes Care.* 2010;33(12):2697-708.
23. Ode KL, Frohnert B, Laguna T, Phillips J, Holme B, Regelman W, et al. Oral glucose tolerance testing in children with cystic fibrosis. *Pediatr Diabetes.* 2010;11(7):487-92.
24. Godbout A, Hammana I, Potvin S, Mainville D, Rakel A, Berthiaume Y, et al. No relationship between mean plasma glucose and glycated haemoglobin in patients with cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes Metab.* 2008;34(6 Pt 1):568-73.
25. Schiaffini R, Brufani C, Russo B, Fintini D, Migliaccio A, Pecorelli L et al. Abnormal glucose tolerance in children with cystic fibrosis: the predictive role of continuous glucose monitoring system. *Eur J Endocrinol.* 2010;162(4):705-10.
26. Frohnert BI, Ode KL, Moran A, Nathan BM, Laguna T, Holme B, et al. Impaired fasting glucose in cystic fibrosis. *Diabetes Care.* 2010;33(12):2660-4.
27. Hardin DS. A review of the management of two common clinical problems found in patients with cystic fibrosis: cystic fibrosis-related diabetes and poor growth. *Horm Res.* 2007;68 (Suppl 5):113-116.
28. Zirbes J, Milla CE. Cystic fibrosis related diabetes. *Paediatr Respir Rev.* 2009;10(3):118-23.
29. Wilson DC, Kalnins D, Stewart C, Hamilton N, Hanna AK, Durie PR, et al. Challenges in the dietary treatment of cystic fibrosis related diabetes mellitus. *Clin Nutr.* 2000;19(2):87-93.
30. Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Feranchak AP, Quinton H; Clinical Practice Guidelines on Growth and Nutrition Subcommittee; Ad Hoc Working Group. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. *J Am Diet Assoc.* 2008;108(5):832-9.
31. Barrio R, Martín-Frías M. Alteración hidrocarbonada en la fibrosis quística. *Rev Esp Pediatr.* 2010;66:211-7.
32. Hardin DS. Pharmacotherapy of diabetes in cystic fibrosis patients. *Expert Opin Pharmacother.* 2010;11(5):771-8.
33. O'Riordan SM, Robinson PD, Donaghue KC, Moran A. Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes.* 2009;10 (Suppl 12):43-50.
34. Mohan K, Israel KL, Miller H, Grainger R, Ledson MJ, Walshaw MJ. Long-term effect of insulin treatment in cystic fibrosis-related diabetes. *Respiration.* 2008;76(2):181-6.
35. Moran A, Pekow P, Grover P, Zorn M, Slovis B, Pilewski J, et al. Insulin therapy to improve BMI in cystic fibrosis-related diabetes without fasting hyperglycemia: results of the cystic fibrosis related diabetes therapy trial. *Diabetes Care.* 2009;32(10):1783-8.
36. Tonelli MR, Aitken ML. Pregnancy in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2007;13(6):537-40.
37. Lau EM, Moriarty C, Ogle R, Bye PT. Pregnancy and cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev.* 2010;11(2):90-4.
38. Hardin DS, Rice J, Rice M, Rosenblatt R. Use of the insulin pump in treat cystic fibrosis related diabetes. *J Cyst Fibros.* 2009;8(3):174-8.
39. Nathan BM, Laguna T, Moran A. Recent trends in cystic fibrosis-related diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2010;17(4):335-41.
40. Moran A, Phillips J, Milla C. Insulin and glucose excursion following premeal insulin lispro or repaglinide in cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes Care.* 2001;24(10):1706-10.
41. Onady GM, Langdon LJ. Insulin versus oral agents in the management of Cystic Fibrosis Related Diabetes: a case based study. *BMC Endocr Disord.* 2006;6:4.
42. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2011. *Diabetes Care.* 2011;34 Suppl 1:S11-61.
43. Sullivan MM, Denning CR. Diabetic microangiopathy in patients with cystic fibrosis. *Pediatrics.* 1989;84(4):642-7.
44. Dobson L, Stride A, Bingham C, Elworthy S, Sheldon CD, Hattersley AT. Microalbuminuria as a screening tool in cystic fibrosis-related diabetes. *Pediatr Pulmonol.* 2005;39(2):103-7.
45. Andersen HU, Lannig S, Pressler T, Laugesen CS, Mathiesen ER. Cystic fibrosis-related diabetes: the presence of microvascular diabetes complications. *Diabetes Care.* 2006;29(12):2660-3.
46. Costa M, Potvin S, Berthiaume Y, Gauthier L, Jeanneret A, Lavoie A, et al. Diabetes: a major co-morbidity of cystic fibrosis. *Diabetes Metab.* 2005;31(3 Pt 1):221-32.





## Capítulo 32

---

# FERTILIDAD Y EMBARAZO

---

### **Yolanda Paisano Felipe**

Unidad de Reproducción Asistida. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid

### **Mercedes Jañez Furió**

Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario La Paz. Madrid

## INFERTILIDAD MASCULINA

### INTRODUCCIÓN

El aumento de la supervivencia y la mejora en la calidad de vida han hecho que los varones afectados de Fibrosis Quística (FQ) en la actualidad se planteen la paternidad. Hasta hace poco, las únicas opciones disponibles eran la utilización de semen de donante o la adopción.

La mayoría de los varones afectados de FQ presentan agenesia uni o, más frecuentemente, bilateral de los vasos deferentes, lo que conduce a una azoospermia excretora, ausencia de espermatozoides en el eyaculado, con espermatoogénesis conservada en el primer caso o una oligozoospermia grave en el segundo, lo que impide de forma natural la concepción. Sin embargo, los avances en reproducción asistida permiten que estos varones sean padres biológicos de sus hijos al poder recuperar espermatozoides útiles del epidídimo o del testículo y su posterior uso en fecundación *in vitro* (FIV).

Esto obliga a los profesionales de la salud involucrados en su cuidado a considerar cómo informar de las manifestaciones en los ámbitos sexual y reproductivo de la enfermedad y las posibilidades de tratamiento.

## BASES PATOLÓGICAS DE LA INFERTILIDAD EN EL VARÓN

El tracto reproductivo masculino en enfermos con FQ se ve afectado en diversos grados, lo que conduce a la infertilidad en más del 98 % de los casos. La azoospermia obstructiva es la causa más frecuente. Incluye dilatación quística de las vesículas seminales, ausencia de conductos eyaculatorios e hipoplasia, aplasia o agenesia congénita bilateral de vasos deferentes (ACBVD). Esta se asocia frecuentemente con las mutaciones F508del y R117H del gen *CFTR* (1). Sin embargo, se debe ofrecer la realización de un seminograma, ya que un pequeño porcentaje de ellos no presentarán azoospermia y algunos serán fértiles (2).

La infertilidad es debida principalmente a la obstrucción o agenesia bilateral de los conductos deferentes. Este hallazgo, descrito por primera vez en 1968 (3), se encuentra presente en el 97% de los varones con FQ. Además, tanto la cola como el cuerpo del epidídimo también están ausentes o son anormales. Sin embargo, la cabeza epididimaria no suele estar afectada ya que embriológicamente tiene un origen distinto. Estas anomalías se correlacionan con la cantidad total disponible de la proteína CFTR, causando los distintos fenotipos y la ACBVD. Parece que el tracto genital es más sensible al déficit de esta proteína que otros órganos (4).

La proteína CFTR juega también un papel en la espermatogénesis y en la maduración del espermatozoide, independientemente de su función en el desarrollo de los ductos epiteliales. El epidídimo, además de transportar el espermatozoide desde el testículo junto con sus secreciones, participa en su maduración final. Así, los espermatozoides no adquieren su movilidad total hasta que lo han atravesado. El estudio histológico del testículo de los varones afectados muestra un rango de alteraciones en la espermatogénesis que va desde una disminución del número de espermátides maduras hasta la presencia de anomalías de las mismas. Esto tendría como consecuencia una menor tasa de fertilización *in vitro* al utilizar estas muestras tras su aspiración epididimaria o testicular. Sin embargo, dicha tasa es equivalente a la del resto de pacientes involucrados en FIV (5).

Aproximadamente, el 2% de los varones infértiles presentan una ACBVD en ausencia de clínica de FQ. Muchos estudios muestran que el 80% de estos pacientes son portadores de dos mutaciones del gen *CFTR*, normalmente como heterocigotos compuestos; dos alelos distintos pero ambos mutados (6). En estos casos se propone la existencia de una menor proporción de proteína CFTR, pero en cantidad suficiente como para prevenir la afectación pulmonar y pancreática clásicas de la FQ. En estos enfermos se han observado signos subclínicos de FQ como una concentración de cloro aumentada en el sudor, pólipos nasales y sinusitis crónica. De hecho, algunos autores reconocen la ACBVD aislada como una forma incompleta de la enfermedad. Una interesante observación es que los varones con ACBVD aislada, en ausencia de mutaciones del gen de la FQ, presentan una mayor incidencia de malformaciones del tracto urinario, entre ellas la ausencia de uno de los riñones (5).

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se establece tras la realización de un seminograma. Los criterios diagnósticos de ACBVD incluyen (7):

- Azoospermia.
- Volumen de líquido seminal disminuido (<2,0 mL).
- Hallazgos bioquímicos en semen: pH <7,2, ausencia o disminución de fructosa o  $\alpha$ 1-4 glucosidasa (marcadores de funcionamiento normal de vesículas seminales y epidídimo, respectivamente).
- Ausencia de conductos deferentes a la palpación, con un volumen testicular normal o discretamente disminuido.
- En ecografía transrectal: ausencia de conductos deferentes y diferentes grados de hipoplasia de las vesículas seminales. Estas anomalías pueden ser confirmadas durante la extracción quirúrgica del espermatozoide.
- Niveles séricos normales de hormona folículo estimulante (FSH), hormona luteinizante (LH) y testosterona, lo que indica una espermatogénesis generalmente conservada.

## TRATAMIENTO

El semen de los varones con FQ puede ser recuperado desde la cabeza del epidídimo, o directamente desde el testículo. Son varias las técnicas disponibles para obtener semen viable. Se incluye la aspiración percutánea del epidídimo con aguja fina (PESA), la recuperación microquirúrgica desde el epidídimo (MESA) o la extracción testicular de semen, percutánea (TESA) o microquirúrgica (TESE). La aplicación de uno u otro procedimiento variará según la disponibilidad de cada Unidad y la experiencia de sus profesionales.

Generalmente, la cabeza del epidídimo suele ser palpable, por lo que la aspiración percutánea con aguja fina tras anestesia local puede ser una opción fácil, rápida, bien tolerada y barata. La extracción del semen se realiza normalmente el mismo día en que a la pareja femenina se le extraen los ovocitos. En muchas ocasiones es posible aspirar un número suficiente de espermatozoides como para poder criopreservar algunos para usos posteriores, pero a veces es necesario repetir el procedimiento. Los varones pueden reincorporarse a su vida normal al día siguiente de la aspiración con una mínima o nula incomodidad.

La extracción quirúrgica del semen desde el epidídimo se utilizó por primera vez para FIV en 1985. Inmediatamente, este procedimiento se intentó para los varones con FQ dentro de un programa de reproducción asistida. En estos programas, la pareja femenina es sometida a una superovulación mediante la administración de gonadotropinas. El objeto de estos tratamientos es obtener el mayor número posible de ovocitos maduros. La recuperación ovocitaria se realiza mediante punción transvaginal del ovario, guiada por ecografía. Estos ovocitos posteriormente serán fertilizados *in vitro* con el esperma recuperado del epidídimo o testículo.

Hasta la introducción de la Microinyección Espermática Intracitoplasmática (ICSI), en 1992 (8), la tasa de fertilización con la técnica estándar de FIV era menor del 20%, y la tasa de embarazos baja. La ICSI es un proceso de laboratorio por el cual los ovocitos son fecundados por inyección directa de un solo espermatozoide. Es un procedimiento usual en las Unidades de Reproducción y permite la misma tasa de fertilización y embarazo en parejas de varones con FQ que la esperada en varones con semen normal (Fig. 1).

Es importante considerar la edad de la mujer y su reserva ovárica antes de iniciar el tratamiento de FIV-ICSI. El nivel de FSH basal es ampliamente usado para predecir la reserva ovárica y la respuesta a la medicación en los protocolos de estimulación. El número de folículos antrales y la hormona antimulleriana sérica son otros indicadores utilizados en la actualidad. Las parejas deben ser informadas en detalle de los aspectos relacionados con el procedimiento de FIV-ICSI, así como de las posibles complicaciones (hiperestimulación ovárica, complicaciones derivadas de la recuperación ovocitaria, etc.).

La estimulación folicular es un procedimiento habitual en la FIV. Se induce mediante administración de gonadotropinas y análogos (agonistas o antagonistas) de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). Es monitorizada por ecografía transvaginal y, en ocasiones, por niveles de estradiol sérico. La gonadotropina coriónica humana (HCG) es administrada para desencadenar la ovulación cuando los folículos alcanzan un tamaño medio de 18 mm. Los ovocitos son extraídos en las 34-36 horas posteriores. La recuperación ovocitaria se realiza mediante punción-aspiración del líquido folicular, por vía vaginal y bajo control ecográfico.

Es importante recordar que cuando se utilizan las técnicas de reproducción asistida en estos pacientes es inevitable la transmisión de un gen mutado *CFTR* a la descendencia. Este hecho incrementa la posibilidad de tener un hijo afecto de FQ. Por lo tanto, es obligado ofrecer consejo genético a las parejas antes de plantear técnicas de reproducción asistida.

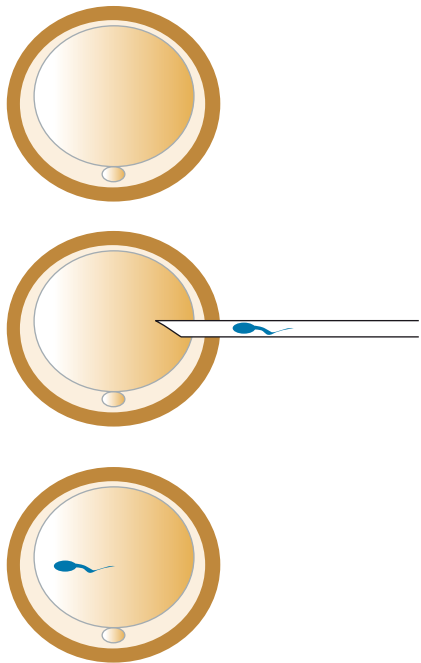
Todos los niños concebidos a través de estas técnicas tendrán un alelo mutado para FQ, haciéndoles portadores de dicha mutación. Por esto, se realiza el estudio de mutaciones para *CFTR* a la pareja. Si, tras el asesoramiento, se considera que el riesgo de hijo afecto es inaceptablemente alto, se puede ofrecer diagnóstico prenatal (biopsia

coriónica o amniocentesis) o diagnóstico genético preimplantacional (DGP) (5). Incluso cuando el cribado de la pareja es negativo, existe un mínimo riesgo residual (aproximadamente 1/400) de tener un hijo afecto. Esto es debido a que hay más de 1.800 mutaciones descritas para el gen *CFTR* y la mayoría de los laboratorios realizan pruebas para la detección de las más frecuentes, identificando al 80-90 % de los portadores en su población.

El DGP es un procedimiento complejo que permite el estudio genético del embrión, evitando el diagnóstico prenatal invasivo y la interrupción del embarazo en los casos de fetos afectados. Se trata de una de las técnicas de reproducción con mayor proyección de futuro y más rápido crecimiento (9). Fue realizado por primera vez para prevención de FQ en 1992 (10). Los embriones susceptibles de DGP son obtenidos por FIV con ICSI, descrita anteriormente. Estos embriones son generalmente biopsiados en el día 3 de desarrollo, en estadio de 8 blastómeras. La zona pelúcida es abierta de forma mecánica, química o mediante láser. La presencia de un núcleo claramente visible guía la selección de la/s blastómera/s a biopsiar (Fig. 2). El análisis genético se realiza en el mismo día por reacción en cadena de la polimerasa (PCR), que permite la amplificación de secuencias de ADN. Solo los embriones no afectados serán transferidos al útero con posterioridad (11). La reserva ovárica de la pareja debe ser óptima, ya que es especialmente importante obtener un número suficiente de embriones. Se considera un número óptimo de 10 ovocitos para poder tener, tras la biopsia y diagnóstico, dos embriones de buena calidad libres de enfermedad. Además, la tasa de implantación no es tan alta como la observada en los procedimientos de FIV-ICSI convencionales (12).

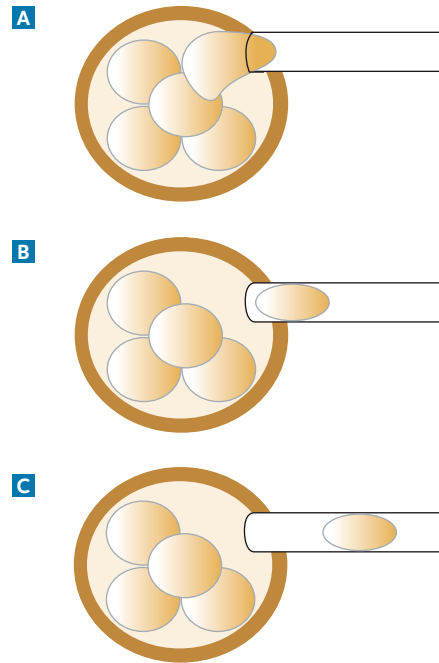
Algunos autores consideran paradójico el hecho de tratar la infertilidad de estos pacientes que tendrán ineludiblemente hijos portadores de la enfermedad, cuando se proponen estrategias de cribado para disminuir la prevalencia de la misma (13). Pero, por otro lado, los profesionales de la salud, además del cuidado de sus pacientes para prolongar su supervivencia, son también responsables de velar por su calidad de vida (14).

FIGURA 1



**Microinyección intracitoplasmática (ICSI).** Ovocito en metafase II con corpúsculo polar a las 6. El espermatozoide es introducido en el ovocito tras la perforación de su zona pelúcida.

FIGURA 2



**Biopsia de blastómera en DGP.** A) Apertura de zona pelúcida frente a la blastómera que se desea biopsiar. B) La blastómera es parcialmente aspirada. C) Y después, extraída.

# EMBARAZO Y FIBROSIS QUÍSTICA

## INTRODUCCIÓN

La supervivencia de las pacientes con FQ ha mejorado debido fundamentalmente al diagnóstico precoz, al manejo cada vez más precoz y agresivo de las infecciones respiratorias así como del soporte nutricional, y al trabajo multidisciplinario de equipos especializados en Centros de referencia. Así mismo, el control regular y la vigilancia activa permiten el diagnóstico precoz y el tratamiento activo de otras complicaciones frecuentes como la diabetes, la enfermedad hepática y la osteoporosis.

De esta forma, cada día es más frecuente que estas niñas lleguen a la edad adulta con una función pulmonar no muy comprometida y un estado nutricional y un índice de masa corporal (IMC) casi normales, por lo que su fertilidad no se ve muy comprometida y la posibilidad de un embarazo se convierte en un deseo y, en muchos casos, en una realidad (15).

A diferencia de los varones, las mujeres no son estériles y tan solo suelen tener una fertilidad disminuida a causa de un factor cervical (alteración de las propiedades fisiológicas del moco cervical), aunque en muchas pacientes con enfermedad pulmonar avanzada, la infertilidad es debida a una anovulación secundaria a la malnutrición asociada a la enfermedad grave. Las técnicas de reproducción asistida, desde hace años, permiten la posibilidad de concebir y gestar a todas estas mujeres, y son frecuentes los casos publicados en la literatura desde la década de los 80 en este grupo de enfermas (16).

La primera comunicación de un embarazo en una mujer con FQ fue realizada en 1960 (17). Desde entonces, el número de embarazos publicados o registrados en el mundo ha aumentado de forma constante y el *North American Cystic Fibrosis Foundation Patients Registry* registra una tasa anual de aproximadamente 140 embarazos por año desde 1991, lo que supone que un 3-4% de las mujeres con FQ mayores de 17 años se quedan embarazadas cada año.



El embarazo en la mujer con FQ cada día es y será más frecuente en nuestro medio, y por eso todos los Centros de referencia para la asistencia de adultos y adolescentes con esta patología deberían estar capacitados para informar, aconsejar y controlar la posibilidad de que se presente un embarazo. El propósito de este trabajo es familiarizar a todos los especialistas relacionados con estas pacientes no solo con los efectos fisiológicos de esta compleja enfermedad sobre la mujer, sino sobre todo con el impacto de la misma sobre la gestación, y de esta sobre la FQ. Su justificación es clara y se basa tanto en una realidad como en una demanda actual.

Lo cierto es que estamos ante una enfermedad genética frecuente en nuestro medio, y que cada día hay más mujeres en edad fértil con FQ, pudiendo esperarse que aumente su número como consecuencia de la mejora asistencial. Y este hecho es la base de un problema que podemos catalogar como “no excepcional”, la presencia de gestaciones espontáneas en algunas de estas pacientes. La demanda es que muchas de ellas plantean a su médico la posibilidad de quedarse embarazadas, buscando información sobre los riesgos que supone para ellas y para sus hijos esta posibilidad. Esta demanda, que generalmente es recibida por su neumólogo, es transmitida al obstetra, y somos nosotros los que finalmente debemos dar una respuesta a estas mujeres.

De ahí surge la necesidad ineludible de crear Unidades específicas de referencia dentro de la asistencia al embarazo de alto riesgo, encargadas tanto del asesoramiento preconcepcional como del control obstétrico de estas pacientes. Sin embargo, dos problemas justifican que este deseo siga siendo un deseo y no una realidad. Por un lado, el número de pacientes tanto gestantes como preconcepcionales con FQ es muy escaso, y por otro, la mayoría de las publicaciones sobre este tema son informes de casos individuales o revisiones de pequeñas series aportando experiencias personales (18).

No se encuentran ensayos clínicos ni estudios de medicina basada en la evidencia que nos permitan elaborar una guía clínica asistencial, teniendo que realizar nuestros propios protocolos en base a nuestra propia experiencia y a las recomendaciones de otros grupos de trabajo con mayor experiencia en el manejo de estas pacientes.

Ante estas limitaciones, el único abordaje posible de este problema es lograr el máximo consenso en cada uno de los aspectos médicos y obstétricos por parte de un grupo de trabajo multidisciplinar que trabaje codo con codo para intentar lograr la mejor práctica clínica.

## ASISTENCIA PRECONCEPCIONAL. CONSEJO REPRODUCTIVO. BASES CLÍNICAS

En 1966, *Grand* publica la primera revisión de diez casos de embarazo en mujeres con FQ (19). El estudio de esta serie permite dividir a las pacientes en dos grandes grupos; uno de ellos integrado por cinco enfermas en las que no se modificó la función pulmonar en el embarazo; y un segundo, integrado por las restantes cinco en las que se produjo un declive significativo de su función pulmonar en el curso del mismo. En el primer grupo ninguna paciente presentó diabetes, cuatro de ellas llegaron a gestación a término y ninguna experimentó deterioro de la función pulmonar en los dos meses siguientes al parto. Por el contrario, dos de las pacientes con deterioro de la función pulmonar presentaron diabetes en el curso del embarazo, ninguna alcanzó el término del embarazo y cuatro de ellas murieron entre el 5º día del puerperio y los 18 meses postparto. En el primer grupo no se registró mortalidad perinatal, pero en el segundo se produjo una muerte perinatal y una neonatal. Estos autores concluyeron que el embarazo es posible y bien tolerado en los casos con enfermedad leve y moderada, pero en las formas graves o con diabetes los resultados son malos, presentando un riesgo elevado de prematuridad.

Llama poderosamente la atención que este mensaje lanzado hace casi 50 años sobre las indicaciones y contraindicaciones para el embarazo en estas pacientes sigue repitiéndose en la mayoría de las publicaciones, a pesar de las mejoras asistenciales, y a ellas se han añadido algunas graves situaciones clínicas.

Este hecho, es decir el conocimiento de que ciertas situaciones clínicas se asocian con una alta probabilidad de terminar en un resultado final desfavorable, es la base sobre la que se asienta el consejo y la asistencia preconcepcional.

A menudo, las mujeres con FQ plantean a su médico su derecho a tener un hijo. Solo una valoración previa de los riesgos facilitará el buen entendimiento entre el obstetra y la paciente, y evitará embarazos en situaciones inoportunas que deriven en el empeoramiento de la enfermedad y la finalización del embarazo.

El consejo preconcepcional se basa, por tanto, en la identificación y valoración de los factores de riesgo reproductivo tanto para las pacientes como para su futura descendencia. Debe incluir una valoración reciente de la función pulmonar, estado nutricional, situación diabetológica y valoración hepática. También debe realizarse una evaluación de otros factores de riesgo (ginecológicos, obstétricos y generales) no relacionados con la enfermedad de base. En el más amplio sentido del término, este consejo debe ayudar a la mujer y a su pareja a entender las implicaciones médicas, psicológicas, éticas y sociales de la decisión de tener un hijo. Es importante que la pareja conozca el posible curso de su embarazo, las opciones terapéuticas médicas y obstétricas, la repercusión del embarazo sobre la FQ (riesgos maternos) y la repercusión de la FQ sobre la gestación (riesgos feto-embrionarios), así como el impacto de la crianza de un niño en la etapa puerperal y la infancia.

La mayoría de los autores coinciden en que las mujeres con un buen estado clínico, buen estado nutricional, con radiologías casi normales, o solo enfermedad pulmonar obstructiva con un volumen espiratorio forzado en el primer segundo ( $FEV_1$ ) de 70% toleran bien el embarazo sin repercusión para ellas ni para sus hijos (20). La única contraindicación absoluta para el embarazo es la existencia de hipertensión pulmonar (21) y *cor pulmonale* (22). Situaciones menos graves de deterioro pulmonar se consideran de mal pronóstico, pero no constituyen una contraindicación absoluta para la gestación. Aunque una capacidad vital forzada ( $FVC \leq 50\%$ ) ha sido considerada como una contraindicación para el embarazo (7), numerosos trabajos han informado embarazos con  $FEV_1 \leq 40\%$  y  $FVC \leq 50\%$  (23,24). La función pulmonar deteriorada se asocia frecuentemente con hipoxemia, ya sea de esfuerzo o nocturna o bien de forma continuada, pudiendo conducir a la aparición de prematuridad y bajo peso al nacimiento (25). Se debería desaconsejar el embarazo en aquellas pacientes en las que su índice ponderoestatural fuera menor del 85% del ideal (índice de masa corporal (IMC)  $< 18$ ). Aunque algunas series publicadas no demuestran mayores riesgos respecto a los resultados perinatales (25), otras por el contrario encuentran en estas enfermas una mayor tasa de abortos espontáneos y de partos prematuros (23).

La presencia de diabetes nos obliga a desaconsejar el embarazo ante la presencia de un mal control metabólico ( $Hb A_1 C > 5-6\%$ ) debido al riesgo de malformación fetal, al igual que en la población diabética sin FQ. Aunque para algunos autores se considera un factor de riesgo que ensombrece el pronóstico (26), en otras series no parece empeorarlo, encontrando tan solo una mayor incidencia de prematuridad y una mayor tasa de cesáreas frente a las enfermas con FQ no complicadas con diabetes (23). Es importante iniciar una terapia intensiva con autocontrol glucémico previo al embarazo, ya que el embarazo en la FQ se asocia con un descenso de la sensibilidad de la insulina, un aumento en la producción hepática de la glucosa y una disminución en la secreción de insulina. También se asocia a un incremento de la destrucción de las proteínas y a una respuesta anticatabólica menor de la insulina. En el embarazo normal, la insulinoresistencia que se produce en condiciones normales en la segunda mitad del embarazo es compensada por el aumento en su secreción. Sin embargo, se ha comprobado que las mujeres con FQ son incapaces de producir esta respuesta fisiológica, con lo que independientemente de la presencia o no de diabetes preconcepcional, tienen un alto riesgo de desarrollar diabetes gestacional y un aumento del catabolismo proteico con una restricción en la ganancia de peso durante el mismo (27).

Otra complicación médica que se ha sugerido como una contraindicación relativa para el embarazo es la infección por *Burkholderia cepacia* (28), ya que se han publicado casos de muerte materna relacionada con un rápido deterioro con gran pérdida de peso y declive grave de la función pulmonar (29).

Otro problema con el que nos enfrentamos a la hora de realizar un consejo reproductivo en estas pacientes es que nos planteen la posibilidad de un embarazo después de un trasplante pulmonar. La mayor experiencia sobre la evolución y los riesgos de un embarazo después de trasplante de órganos sólidos, se da en el trasplante renal, seguido a gran distancia del hepático, y la mayoría de las guías de asesoramiento preconcepcional se basan en ellos.

El primer caso de embarazo después de un trasplante renal data de 1958, publicado por Murray en 1963 (30). Desde entonces se ha logrado una mayor experiencia tanto en el control de las complicaciones materno-fetales como en el tratamiento con inmunosupresores (31,32). Desde hace años, dos grandes bases de datos registran los embarazos producidos después de un trasplante de órganos sólidos, analizando el curso del embarazo y su terminación, así como las complicaciones maternas y de la descendencia (33,34). El informe más actualizado del *National Transplantation Pregnancy Registry* (NTPR), de 2007, registra 40 embarazos después de trasplante de corazón-pulmón, y solo 15 de pulmón frente a 1.208 de riñón en el mismo período (31).

Tras una época de publicaciones triunfalistas en las que el embarazo en estas pacientes no solo era posible sino que los riesgos eran asumibles y controlables tanto para la madre como para su hijo, la conferencia de consenso de marzo de 2003 de la *American Society of Transplantation* sobre reproducción y trasplante, nos alertó sobre los riesgos potenciales tanto para la mujer como para el injerto como consecuencia del embarazo, y los riesgos a largo plazo para los fetos y para los niños (35). Si estos riesgos son reales para todos los trasplantes, cuando nos limitamos al pulmón las complicaciones son, en todos los casos publicados, más graves y frecuentes (31-33).

La FQ es la causa más frecuente para la práctica de un trasplante aislado de pulmón. De los 15 casos registrados, 10 fueron por esta causa, y han sido revisados últimamente por Gyi (36). En todos los casos, la morbimortalidad a largo plazo, tanto para la madre como para su descendencia, se ve aumentada cuando se compara con el trasplante de otros órganos (33). Cinco casos, que se reprodujeron después de tres años de buen seguimiento del trasplante, tuvieron una buena evolución después de la gestación, pero en los 5 restantes se produjo un deterioro progresivo de la función pulmonar y murieron en los 24-38 meses siguientes al parto. La incidencia de hipertensión (53-58%), preeclampsia (10-13%) y diabetes (24-30%) fue en ellas mucho más alta que en otras gestantes con trasplante de otros órganos. Comparado con otros trasplantes de órganos, la frecuencia de rechazo durante la gestación y de pérdida de la funcionalidad del órgano es a los 2 años del parto mucho más alta (rechazo: 40% pulmón-4% riñón; pérdida del injerto a los 2 años 30% pulmón-13% riñón). Las probabilidades de supervivencia para el feto y el recién nacido son más bajas que en otras gestaciones de mujeres trasplantadas; la prematuridad ronda el 55-60%, y el bajo peso al nacimiento el 60%, con la posibilidad de secuelas y discapacidades como consecuencia de la malnutrición, hipertensión, infecciones maternas y tratamientos con fármacos inmunosupresores. Por otra parte, no existe ninguna evidencia de que los nuevos fármacos más eficaces frente al rechazo sean seguros para el feto. Aunque no se ha observado ningún patrón específico malformativo fetal, no existen estudios a largo plazo que nos garanticen la seguridad para el niño (31,33,35).

Por todos estos datos, y aunque no se considera una contraindicación absoluta, la mayoría de los Centros de trasplante desaconsejan el embarazo en estas pacientes, teniendo como base que el trasplante es en la actualidad una opción terapéutica para prolongar la vida en estadios terminales de la enfermedad pulmonar (31,36-38).

Todos estos riesgos deben ser evaluados y explicados de forma clara y comprensible tanto a la mujer como a su pareja, a fin de que comprendan las implicaciones y las dificultades a que se exponen antes de tomar una decisión.

El asesoramiento preconcepcional no debe terminar sin una valoración precisa del apoyo psicológico y físico que estas pacientes precisan durante la gestación y después del parto por parte de su pareja y por extensión por todo el entorno familiar. En los casos de una gravedad intermedia, es necesario considerar los posibles riesgos del deterioro materno durante el puerperio y la menor capacidad para encargarse del cuidado cotidiano del recién nacido. La familia debe estar

dispuesta a proporcionar un apoyo físico y emocional, y ha de ser advertida del riesgo de deterioro en el estado de salud e incluso de la posibilidad de muerte materna. Por otro lado, ante su menor expectativa de vida ha de plantearse a lo largo del asesoramiento el tema de la tutela del hijo en caso de muerte materna. No debemos olvidar que, a pesar del trasplante pulmonar, hoy por hoy la esperanza de vida de estas pacientes está limitada.

Si el consejo o asesoramiento preconcepcional no evidencia ninguna contraindicación absoluta para quedarse embarazada, debemos hacer comprender a la pareja que en estos casos, una vez asumidos los riesgos, la preparación de un embarazo requiere tiempo y esfuerzo tanto por su parte como por el resto de los miembros del equipo de trabajo. La asistencia preconcepcional tiene como objetivo promover la salud de la mujer y de su futura descendencia. Se basa en la promoción de la salud, mediante acciones emprendidas en función de los riesgos descubiertos. Incorpora, junto con la preocupación por los problemas médicos y psicosociales, un mayor interés en los esfuerzos preventivos (39).

Si entendemos que la asistencia preconcepcional es un enfoque que reconoce que la atención médica antes del comienzo del embarazo puede ayudar, a valorar y modificar tratamientos en patologías conocidas y a detectar y tratar otras enfermedades asociadas con un mal resultado reproductivo, a disminuir el riesgo del embarazo para la madre y el feto, y a preparar a la mujer y a su familia para el embarazo, parto y el cuidado del niño, entonces la FQ es una de las enfermedades neumológicas en las que está más indicada dicha asistencia preconcepcional.

## ASISTENCIA PRECONCEPCIONAL. CONTENIDO

La asistencia preconcepcional en estas pacientes siempre debe incluir:

### Estudio genético de la pareja, para conocer/descartar la situación de portador de la FQ

Puesto que nos encontramos ante una enfermedad frecuente en nuestro medio, que se transmite genéticamente de manera autosómica recesiva, las posibilidades de afectación fetal son altas. La enfermedad se produce en uno de cada 4.500 nacimientos, y se estima que la frecuencia de portadores de alguna mutación del gen en la población caucásica es de 1:25. Por eso, es básico en estas parejas realizar un buen consejo genético, a fin de que comprendan de forma clara que su hijo, al menos, será portador de FQ, y que tiene un riesgo de 1:2 de ser afecto, si su padre es portador de una de las más de 1.800 mutaciones aisladas.

### Optimización del estado de salud de la paciente y modificaciones terapéuticas compatibles con la gestación

**Optimización de la función pulmonar:** como hemos comentado previamente, el resultado final tanto de la madre como del hijo está estrechamente relacionado con el grado de afectación y la estabilidad de la función pulmonar. Por eso, es importante que, previo a la concepción, se mejore la función pulmonar, tratando de forma eficaz las infecciones. Se intentará suprimir las infecciones crónicas por *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Burkholderia cepacia* según la práctica habitual. Si la paciente tiene "vía libre" por parte del equipo para intentar quedarse embarazada, y en este período sobreviene una infección aguda, se recomendará empleo de métodos anticonceptivos de barrera para evitar la concepción y tratamiento agresivo de la misma con el antibiótico de elección, sea cual sea su riesgo teratogénico. El tratamiento de la inflamación como consecuencia de la infección es recomendable antes de iniciar el embarazo. El empleo de corticoides inhalados es seguro y se puede mantener en el embarazo (40), al igual que el empleo de mucolíticos. Será importante insistir en que la paciente realice de forma diaria fisioterapia respiratoria y que la mantenga a lo largo de todo el embarazo, sobre todo en el tercer trimestre, cuando la capacidad respiratoria se vea muy comprometida.

**Optimización y suplementación nutricional:** la malnutrición afecta a más del 25% de estas pacientes, a pesar de las intervenciones activas realizadas en las Unidades de FQ (15). La adecuación del aporte energético y de nutrientes en este momento es básica, por un lado para garantizar su fertilidad, y por otro para prevenir los defectos del tubo

neural por déficit de folatos (41). Es importante educar adecuadamente a la enferma para que sea capaz de adaptar su dieta a las necesidades aumentadas que se van a presentar en la gestación. El conocimiento y las habilidades para lograrlo se deben iniciar en este momento, empleando si es preciso suplementos nutricionales por vía oral. Si el estado nutricional es importante en cualquier etapa de la vida, en la gestación es fundamental, no solo para mantener la salud de la paciente, sino para influir de forma decisiva en el desarrollo y crecimiento del feto. El crecimiento intrauterino restringido del feto tiene como una de sus causas importantes la malnutrición de estas pacientes (42).

Es importante adecuar el aporte de vitaminas y sales minerales, sobre todo del ácido fólico y yodo, por la gran repercusión que tiene sobre el desarrollo fetal el déficit de ambos oligoelementos (43,44). En estas pacientes también es necesario suplementar tanto la vitamina D, como la vitamina A, pero debe tenerse muy presente que tanto su exceso como su defecto es teratogénico, recomendándose una dosis de 10.000 UI/día de vitamina A, y de 5 µg/día de vitamina D solo en casos de niveles bajos de 25-hidroxicolecalciferol (45).

**Educación diabetológica y terapia intensiva insulínica:** se sabe que un factor de riesgo tanto para la madre como para su hijo en estos embarazos es la presencia de diabetes. La situación es más grave si la diabetes es previa al embarazo que si aparece en el curso del mismo como consecuencia de la sobrecarga metabólica gestacional (23,26).

La presencia de diabetes antes del comienzo del embarazo, nos obliga a intentar adecuar la dieta con un ajuste de los hidratos de carbono a fin de evitar hiperglucemias y mantener un estado euglucémico, y a suspender el uso de antidiabéticos orales, empleando como tratamiento de elección mezclas de insulina de acción rápida e intermedia (46,47).

#### Investigación de otros riesgos reproductivos

Se promocionará una forma de vida saludable en lo que se refiere a hábito y estilos de vida. Se investigará la situación inmunológica frente a infecciones de riesgo connatal (rubéola, citomegalovirus (CMV), toxoplasmosis, virus de la inmunodeficiencia humana, hepatitis B y C). En las pacientes inmunodeprimidas o trasplantadas será básico el estudio de CMV, y del virus del papiloma humano. Se recomendará el empleo de métodos de barrera hasta lograr los objetivos acordados por el equipo de asistencia preconcepcional.

#### Modificaciones terapéuticas y recomendaciones para el embarazo

Se suspenderá cualquier automedicación, recomendando no tomar ningún fármaco sin prescripción facultativa. Se recomendará, en caso de infección respiratoria aguda, empleo de antibióticos seguros a dosis ajustadas y con cumplimiento terapéutico adecuado en cuanto a duración y horario de tratamiento. Siempre que sea posible, se emplearán antibióticos seguros (categoría A, B de la FDA sobre riesgos feto-embrionarios), reservando la categoría C como segunda elección. No obstante, puesto que una exacerbación aguda de una infección respiratoria puede conducir a un deterioro de la función pulmonar, hipoxia, hipertermia, pérdida de apetito y deterioro del estado general de la madre, con repercusión sobre el estado de bienestar fetal, se valorará en cada caso individual el empleo de otros antibióticos menos seguros, barajando sus ventajas frente a los inconvenientes.

Solamente con este enfoque preventivo lograremos minimizar los riesgos reales que suponen la gestación y el puerperio para estas pacientes y para su descendencia. No debemos olvidar que nos encontramos ante una de las gestaciones de más alto riesgo y que, por tanto, la dificultad siempre existirá. Pero es posible su modificación y su manejo si se actúa antes de que el producto de la gestación sea concebido, y si la asistencia prenatal de estas enfermas se realiza en Unidades de alto riesgo materno-fetal por un equipo multidisciplinario y bien coordinado, integrado por especialistas familiarizados con la FQ, sus complicaciones y su manejo. El abordaje planteado en este capítulo es hoy por hoy el único eficaz para disminuir estos riesgos y permitir a estas pacientes con una esperanza de vida más limitada que otras mujeres tener una maternidad más segura, y poder criar y ver crecer a sus hijos.

La asistencia preconcepcional debe considerarse el punto cero de la asistencia prenatal, y todos los que de alguna forma tratamos a estas pacientes desde su adolescencia estamos obligados a evitar en ellas los embarazos no planificados.

## CONSEJO PRECONCEPCIONAL. ASPECTOS BÁSICOS

- Hipertensión pulmonar y *cor pulmonale* son contraindicaciones absolutas para el embarazo.
- Se debería desaconsejar el embarazo con un IMC <18 Kg/m<sup>2</sup>.
- Se debería desaconsejar el embarazo en mujeres con trasplante pulmonar.
- Siempre se debe tener en cuenta la esperanza de vida de la madre y la posible orfandad del futuro hijo.
- Debe aconsejarse un estudio genético de la pareja, a fin de evitar el riesgo de concebir un feto afecto por la enfermedad.
- Deben evitarse los embarazos no planificados.
- La asistencia de estas pacientes precisa de un equipo multidisciplinario habituado a esta patología.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Stuhmann M, Dörk T. CFTR gene mutations and male infertility. *Andrologia*. 2000;32(2):71-83.
2. Tullis E. Reproductive issues in cystic fibrosis. A primer for adult-trained physicians and caregivers to develop special expertise in CF. Presented at the 2005 North America CF Conference.
3. Kaplan E, Shwachman H, Perlmutter AD, Rule A, Khaw KT, Holsclaw DS. Reproductive failure in males with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1968;279(2):65-9.
4. Sueblinvong V, Whittaker LA. Fertility and pregnancy: common concerns of the aging cystic fibrosis population. *Clin Chest Med*. 2007;28(2):433-43.
5. Smith HC. Fertility in men with cystic fibrosis assessment, investigations and management. *Paediatr Respir Rev*. 2010;11(2):80-3.
6. Radpour R, Gourabi H, Dizaj AV, Holzgreve W, Zhong XY. Genetic investigations of CFTR mutations in congenital absence of vas deferens, uterus, and vagina as a cause of infertility. *J Androl*. 2008;29(5):506-13.
7. Dequeker E, Stuhmann M, Morris MA, Casals T, Castellani C, Claustres M, et al. Best practice guidelines for molecular genetic diagnosis of cystic fibrosis and CFTR-related disorders--updated European recommendations. *Eur J Hum Genet*. 2009;17(1):51-65.
8. Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet*. 1992;340(8810):17-8.
9. Sermon KD, Michiels A, Harton G, Moutou C, Repping S, Scriven PN, et al. ESHRE PGD Consortium data collection VI: cycles from January to December 2003 with pregnancy follow-up to October 2004. *Hum Reprod*. 2007;22(2):323-36.
10. Handyside AH, Lesko JG, Tarín JJ, Winston RM, Hughes MR. Birth of a normal girl after in vitro fertilization and preimplantation diagnostic testing for cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1992;327(13):905-9.
11. Basille C, Frydman R, El Aly A, Hesters L, Fanchin R, Tachdjian G, et al. Preimplantation genetic diagnosis: state of the art. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009;145(1):9-13.
12. Harper JC, de Die-Smulders C, Goossens V, Harton G, Moutou C, Repping S, et al. ESHRE PGD consortium data collection VII: cycles from January to December 2004 with pregnancy follow-up to October 2005. *Hum Reprod*. 2008;23(4):741-55.
13. Lyon A, Bilton D. Fertility issues in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*. 2002;3(3):236-40.
14. Popli K, Bourke S, Stewart J. Fertility issues in men with cystic fibrosis: survey of knowledge and opinion of patients. *Fertil Steril*. 2009;91(4 Suppl):1297-8.
15. Edenborough FP. Women with cystic fibrosis and their potential for reproduction. *Thorax*. 2001;56(8):649-55.
16. Kredentser JV, Pokrant C, McCoshen JA. Intrauterine insemination for infertility due to cystic fibrosis. *Fertil Steril*. 1986;45(3):425-6.
17. Seigel B, Seigel S. Pregnancy and delivery in a patient with cystic fibrosis of the pancreas. *Obstet Gynecol*. 1960;16:438-40.
18. Johannesson M. Effects of pregnancy on health: certain aspects of importance for women with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2002;1(1):9-12.
19. Grand RJ, Talamo RC, Di Sant' Agnese PA, Schwartz RH. Pregnancy in cystic fibrosis of the pancreas. *JAMA*. 1966;195(12):993-1000.
20. Canny GJ. Pregnancy in patients with cystic fibrosis. *CMAJ*. 1993;149(6):805-6.
21. Larsen JW Jr. Cystic fibrosis and pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1972;39(6):880-3.
22. Kotloff RM, FitzSimmons SC, Fiel SB. Fertility and pregnancy in patients with cystic fibrosis. *Clin Chest Med*. 1992;13(4):623-35.
23. Edenborough FP, Mackenzie WE, Stableforth DE. The outcome of 72 pregnancies in 55 women with cystic fibrosis in the United Kingdom 1977-1996. *BJOG*. 2000;107(2):254-61.
24. Canny GJ, Corey M, Livingstone RA, Carpenter S, Green L, Levison H. Pregnancy and cystic fibrosis. *Obstet Gynecol*. 1991;77(6):850-3.
25. Cheng EY, Goss CH, McKone EF, Galic V, Debley CK, Tonelli MR, et al. Aggressive prenatal care results in successful fetal outcomes in CF women. *J Cyst Fibros*. 2006;5(2):85-91.
26. FitzSimmons SC, Fitzpatrick S, Thompson B, Aitken M, Fiel S, Winnie G, et al. A longitudinal study of the effects of pregnancy on 325 women with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 1996;(suppl 13):99-101.
27. Hardin DS, Rice J, Cohen RC, Ellis KJ, Nick JA. The metabolic effects of pregnancy in cystic fibrosis. *Obstet Gynecol*. 2005;106(2):367-75.
28. Bose D, Yentis SM, Fauvel NJ. Caesarean section in a parturient with respiratory failure caused by cystic fibrosis. *Anaesthesia*. 1997;52(6):578-82.
29. Frangolias DD, Nakielna EM, Wilcox PG. Pregnancy and cystic fibrosis: a case-controlled study. *Chest*. 1997;111(4):963-9.
30. Murray JE, Reid DE, Harrison JH, Merrill JP. Successful pregnancies after human renal transplantation. *N Engl J Med*. 1963;269:341-3.
31. Mastrobattista JM, Gomez-Lobo V; Society for Maternal-Fetal Medicine. Pregnancy after solid organ transplantation. *Obstet Gynecol*. 2008;112(4):919-32.
32. Armenti VT, Moritz MJ, Davison JM. Pregnancy in female pediatric solid organ transplant recipients. *Pediatr Clin North Am*. 2003;50(6):1543-60.

33. Armenti VT, Daller JA, Constantinescu S, Silva P, Radomski JS, Moritz MJ, et al. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry: outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl*. 2006;57-70.
34. Davison JM, Redman CW. Pregnancy post-transplant: the establishment of a UK registry. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997;104(10):1106-7.
35. McKay DB, Josephson MA, Armenti VT, August P, Coscia LA, Davis CL, et al. Reproduction and transplantation: report on the AST Consensus Conference on Reproductive Issues and Transplantation. *Am J Transplant*. 2005;5(7):1592-9.
36. Gyi KM, Hodson ME, Yacoub MY. Pregnancy in cystic fibrosis lung transplant recipients: case series and review. *J Cyst Fibros*. 2006;5(3):171-5.
37. Budev MM, Arroliga AC, Emery S. Exacerbation of underlying pulmonary disease in pregnancy. *Crit Care Med*. 2005;33(10 Suppl):S313-8.
38. Edenborough FP, Borgo G, Knoop C, Lannefors L, Mackenzie WE, Madge S, et al. Guidelines for the management of pregnancy in women with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2008;7 Suppl 1:S2-32.
39. Fabre González E, Fernández Sainz A, Fortuna Estivill A. Consulta preconcepcional. En: *Manual de asistencia al parto normal*, 2ª edición. Zaragoza: Edelvives, 2001. p. 45-75.
40. Powrie RO. Drugs in pregnancy. Respiratory disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2001;15(6):913-36.
41. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet*. 1991;338(8760):131-7.
42. Morton A, Wolfe S, Conway SP. Dietetic intervention in pregnancy in women with CF- the importance of the pre-conceptual counseling. *Ped Pulmonol*. 1996;Suppl 13:A382-315.
43. Wilson RD, Johnson JA, Wyatt P, Allen V, Gagnon A, Langlois S, et al. Pre-conceptual vitamin/folic acid supplementation 2007: the use of folic acid in combination with a multivitamin supplement for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies. *J Obstet Gynaecol Can*. 2007;29(12):1003-26.
44. Public Health Committee of the American Thyroid Association, Becker DV, Braverman LE, Delange F, Dunn JT, Franklyn JA, et al. Iodine supplementation for pregnancy and lactation-United States and Canada: recommendations of the American Thyroid Association. *Thyroid*. 2006;16(10):949-51.
45. World Health Organisation. Safe vitamin A dosage during pregnancy and lactation: recommendations and report of a consultation. Document NUT/98.4. Geneva: WHO; 1998.
46. American Diabetes Association. Summary of revisions to the standards of medical care in diabetes. Preconception care. *Diabetes Care*. 2007;30:S26-S27.
47. Jañez M. Clínica Preconcepcional. En: *Diabetes y Embarazo*, 1ª edición. Barcelona: Edika Med Ed; 2008. p. 293-320.







## Capítulo 33

# OTRAS PATOLOGÍAS PREVALENTES

### Isidoro Cortell

Servicio de Neumología y Alergia Pediátricas. Hospital Politécnico y Universitario La Fe. Valencia

### Joan Figuerola Mulet

Unidad de Neumología y Alergia. Servicio de Pediatría Hospital Universitario Son Espases. Palma. Illes Balears

El incremento de supervivencia desde los años 80-90 en la Fibrosis Quística (FQ) se da principalmente en la población infantil y adolescente entre los 2 y 20 años. En nuestro medio, más del 45% de los afectados son mayores de 14 años. Como resultado del mejor conocimiento de la progresión de la enfermedad o inherente a ella por el considerable aumento de la esperanza de vida en la dos últimas décadas, otras patologías menos prevalentes que la respiratoria y digestiva, como la vascular y osteoarticular pueden incidir en este tipo de enfermos (1). También se revisarán en este capítulo el riesgo de cáncer, las manifestaciones renales y neurológicas, y las alteraciones hídricas, dermatológicas, del crecimiento y desarrollo, hematopoyéticas y de la coagulación.

## VASCULITIS LEUCOCITOCLÁSTICA (INMUNOCOMPLEJOS)

El término vasculitis significa inflamación de la pared de los vasos sanguíneos, venas, arterias o ambos con posterior destrucción de los mismos dando lugar a hemorragias, lesiones isquémicas o necrosis (2). El mecanismo por el cual se producen las lesiones en los vasos no es totalmente conocido. La alteración de la permeabilidad de los vasos puede ser debida a infección directa de los mismos por bacterias, hongos o virus, daño inmunológico y, en otras ocasiones, por neoplasias o causas desconocidas. La reacción de hipersensibilidad mediada por anticuerpos produce inmunocomplejos que al depositarse en la pared del vaso favorecen su destrucción, manifestándose frecuentemente en la piel y tejido subcutáneo en forma de púrpura. También puede afectar a otros órganos, como sistema nervioso central, riñón o pulmón.

Existen varias clasificaciones de las vasculitis, no todas satisfactorias debido a que forman parte de varios síndromes diferentes que comparten algunas características. Si las vasculitis son la expresión única de la enfermedad, se trata de vasculitis primarias, de etiología desconocida, con respuesta inmune específica a antígenos y posterior lesión vascular (3). Si forman parte de otra entidad, se trata de vasculitis secundarias. Ambas pueden ser sistémicas o específicas de órganos (Tabla 1).

Tabla 1 Vasculitis primarias y secundarias

Primarias	Secundarias
Síndrome de Kawasaki	Infecciones
Enfermedad de Wegener	Endocarditis, sepsis
Síndrome de Churg-Strauss	Infecciones por virus, hongos, bacterias
Vasculitis leucocitoclástica	Fármacos
Panarteritis nodosa	Neoplasias Conectivopatías

En función del mecanismo que las produce también se pueden clasificar como secundarias a infecciones, de origen inmune o vasculitis idiopáticas (Tabla 2).

Tabla 2 Clasificación de vasculitis por mecanismo patogénico

Infeción directa de los vasos	
Mecanismo inmunológico	Tipo I (IgE) Tipo II (Citotóxicas) Tipo III (Inmunocomplejos) Tipo IV (Linfocitos T)
Otras	Neoplasias Influencia genética Causa desconocida

Las vasculitis de vaso pequeño que se suelen asociar a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) son la granulomatosis de Wegener, la poliangeítis o poliarteritis microscópica y la vasculitis del Churg-Strauss. La existencia de ANCA no implica que se desarrolle necesariamente vasculitis. Otras vasculitis de vaso grande, mediano o pequeño no suelen cursar con cifras o títulos altos de ANCA.

Solo dos tipos de ANCA tienen valor diagnóstico en las vasculitis sistémicas, pANCA frente al antígeno mieloperoxidasa (MPO) y cANCA frente al antígeno proteinasa 3 (PR3), que son las proteínas granulares de los neutrófilos. Existe un tercer ANCA atípico inespecífico presente en otras patologías inmunomediadas. Puede haber ANCA positivo en situaciones clínicas diferentes a las vasculitis sistémicas pero son ANCA atípicos, positivos frente a otros antígenos como lactoferrina, elastasa o proteína inhibidora de la permeabilidad bacteriana; esto es lo que ocurre en la FQ, tuberculosis, hepatitis víricas y enfermedades gastrointestinales inmunes.

En las vasculitis sistémicas, la técnica ELISA es una prueba muy específica para el diagnóstico, aunque requiere la confirmación histológica dada la baja frecuencia de estas entidades; pero en situación de riesgo vital un ANCA+ es suficiente para iniciar tratamiento (4). En las vasculitis leucocitoclásticas (VL), el depósito de inmunocomplejos en el endotelio vascular de pequeños vasos, vénulas y arteriolas de la dermis activa la formación de complemento (C3 y C5) que induce la quimiotaxis de los polimorfonucleares que liberan los enzimas lisosomales proteolíticos produciendo daño tisular en la pared celular. El término leucocitoclasia viene referido a la degranulación y fragmentación del núcleo de los polimorfonucleares, dando lugar al polvo nuclear (Fig.1). Es la forma más frecuente de vasculitis (17-29%), y el 95% de los pacientes manifiestan púrpura palpable.

Las VL agudas son procesos dinámicos, por lo que el mejor momento para realizar la biopsia es entre las 18 y 24 horas de aparición de los síntomas (Fig. 2).

El origen de la formación de los inmunocomplejos ocurre la mayoría de las veces en un período de exceso de antígenos; en un 50% es de causa desconocida, el 20% se asocia a infecciones, el 22% a medicamentos y en menor porcentaje a enfermedades del tejido conectivo y a antígenos tumorales de origen mielo o linfoproliferativo. El inmunocomplejo

precipita en el endotelio vascular o en el lecho capilar de la piel, riñón o pulmones, fija el complemento llevando a cabo una intensa reacción inmune, siendo la manifestación más común en la piel en forma de púrpura palpable.

La existencia de infiltrado neutrofilico en la pared del vaso con leucocitoclasia y extravasación de sangre, tenga o no el vaso necrosis fibrinoide, es suficiente para establecer el diagnóstico histológico de VL (5). La inmunofluorescencia directa muestra los depósitos de inmunocomplejos en la pared de los vasos y permite saber si están constituidos por IgG, IgA, IgM, complemento o fibrinógeno (Fig. 3).

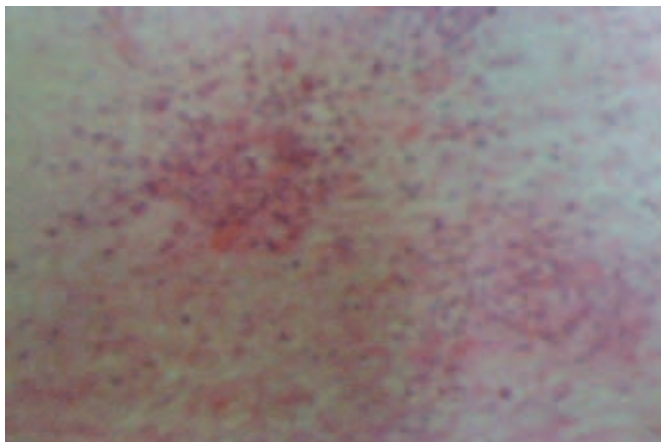
En la FQ, la piel es el órgano principalmente afectado en la VL, siendo la más frecuente de todas las vasculitis y observándose hacia la segunda y tercera décadas de la vida. Se manifiesta principalmente por púrpura palpable, afectando frecuentemente a extremidades inferiores, por debajo de la rodilla, cara anterior de la tibia, tobillo y dorso del pie, debido a la presión hidrostática. En un 35% de los casos se asocia a artralgias (6). Se autolimita de 7 a 14 días y, si existe una gran activación del complemento, aparecen focos de edema cutáneo que se manifiestan por brotes de urticaria precedidos de sensación de quemazón y prurito con manchas de coloración rojiza que se convierten en placas y posteriormente en pápulas, desde milímetros a varios centímetros de diámetro, que duran más de 24 horas, evolucionando posteriormente a lesiones purpúricas (Fig. 2).

Las lesiones más grandes son más equimóticas que purpúricas, y el color puede evolucionar a una pigmentación marrónácea parduzca por la sangre extravasada.

Ante una vasculitis cutánea, mediada por inmunocomplejos, en pacientes afectados de FQ, se debe descartar la causa infecciosa o que sea secundaria a medicamentos.

Los inmunocomplejos están presentes en todos estos pacientes, y en la biopsia de piel se puede demostrar la presencia de C3, IgG, IgM e IgA en los vasos sanguíneos. En la mayoría de las ocasiones se aíslan bacterias en el esputo de estos enfermos (7). La púrpura se relaciona con mal pronóstico; un 65% de los pacientes han fallecido en los 2 años siguientes a la aparición de la misma.

FIGURA 1



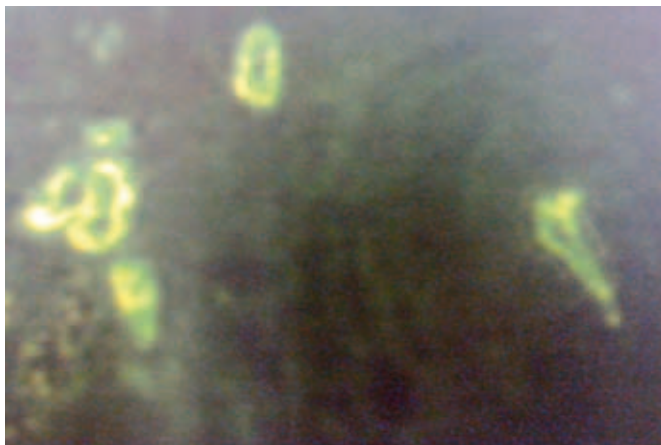
Degranulación y defragmentación del núcleo de los polimorfonucleares dando lugar al polvo nuclear.

FIGURA 2



Vasculitis leucocitoclástica. Púrpura palpable.

FIGURA 3



Depósitos de inmunocomplejos en la pared de los vasos por inmunofluorescencia directa.

Si existe sospecha de afectación sistémica por la presencia de otros síntomas que sugieran vasculitis en otros órganos, habrá que determinar enzimas musculares en casos de mialgias, sangre oculta en heces si existe dolor abdominal, o detectar hematuria con proteinuria si existe sospecha de afectación renal. La búsqueda de afectación sistémica debe ser siempre razonada.

Existen niveles elevados de IgG (70% de los casos), IgA e IgM (20%), factor reumatoide y, ocasionalmente, crioglobulinas; mientras que los valores del complemento suelen ser variables.

Si la enfermedad está limitada a la piel, la VL va a tener un curso autolimitado y relativamente benigno. Si es posible, hay que tratar la causa desencadenante de la vasculitis. Solo las vasculitis de pequeño vaso asociadas a ANCA+ necesitan iniciar tratamiento de forma rápida y agresiva. Si el episodio es aislado y sin complicaciones, suele ser suficiente el tratamiento de soporte con elevación de las partes declives y protección frente a traumatismos y frío, así como reposo relativo, unido a terapia antiinflamatoria (corticoides sistémicos, antiinflamatorios no esteroideos -AINEs- y antihistamínicos). El tratamiento no modifica el curso de la manifestación cutánea pero alivia el prurito y calma el dolor.

Aún faltan estudios para saber cuál es la mejor terapia para la VL en pacientes pediátricos, habiéndose utilizado colchicina, cloroquina, dapsona, inmunosupresores y diversas terapias biológicas (8,9).

## OSTEOARTROPATÍA PULMONAR HIPERTRÓFICA

En enfermos con FQ, la osteoartropatía pulmonar hipertrófica (OAPH) es la segunda complicación articular más frecuente (10), siendo la primera la artritis relacionada con la FQ (ARFQ). Su incidencia va aumentando a medida que se incrementa la expectativa de vida, y varía entre el 2 y el 7%, siendo la edad de comienzo alrededor de los 20 años, aunque en algunos casos puede aparecer en la infancia. Los hombres están más comúnmente afectados que las mujeres.

La OAPH se caracteriza por una proliferación anormal del periostio de los huesos largos en el tercio distal de brazos y piernas, en asociación con acropaquias. Afecta a hueso, tejidos blandos y articulación. La afectación es simétrica, de comienzo insidioso, con tumefacción y afectación de rodillas, tobillos y muñecas. Más raramente afecta a pequeñas articulaciones de la mano, observándose derrame articular, sobre todo cuando afecta a las rodillas.

La expresión anómala del factor de crecimiento de las plaquetas en el endotelio vascular puede jugar un papel importante en la patogénesis de esta alteración. Algunos autores observan con más frecuencia anticuerpos contra la exotoxina de la bacteria *Pseudomonas aeruginosa* y anticuerpos recombinantes f4 frente al hongo *Aspergillus fumigatus* en los pacientes con artralgia, mientras que otros sugieren que el aumento de la prostaglandina (PG) E-2 tiene su papel en esta patología, ya que en enfermos con FQ, la concentración en suero de PG E-2 es más elevada en los que presentan acropaquias comparados con los que no las tienen; aunque las causas aún no se conocen (11).

La hipoxia favorece el depósito endotelial del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) derivado de las plaquetas, activando las células endoteliales y dando lugar a una hiperplasia vascular. Además, el VEGF posee un potente estímulo angiogénico y actúa sobre la diferenciación osteoblástica facilitando la proliferación del periostio que, junto al exceso de depósito de colágeno y edema a nivel distal de los huesos, origina la osteoartropatía hipertrófica y los dedos en palillo de tambor. Los estudios de inmunohistoquímica muestran depósitos elevados de VEGF en el estroma de los dedos en palillos de tambor (12,13).

La prevalencia de dolor en las articulaciones en los enfermos con FQ es de un 13% aproximadamente, con una duración media de 7 días. Suele presentarse en pacientes con afectación pulmonar grave y exacerbarse en las infecciones intercurrentes, y no cumple los criterios diagnósticos de artritis reumatoide o enfermedad del tejido conectivo.

El dolor más frecuente suele aparecer en las articulaciones distales, pero en ocasiones también pueden presentar dolor a nivel de articulaciones de los hombros, clavículas y articulación temporomandibular.

La prevalencia de síntomas en la OAPH aumenta con la edad y la gravedad de la FQ, y los síntomas óseos y articulares aumentan en las exacerbaciones respiratorias, a diferencia de la artropatía episódica.

En la mayoría de las ocasiones, la OHPA aparece como consecuencia de enfermedades internas, casi siempre localizadas en el tórax. No obstante, existen casos de osteoartropatía hipertrófica primaria. Este subgrupo afecta frecuentemente a hombres y demuestra predisposición familiar (Tabla 3).

**Tabla 3** Causas de osteoartropatía hipertrófica/acropaquias

Familiar o idiopática	
Enfermedades cardíacas	Cardiopatías cianógenas Endocarditis subagudas
Enfermedades pulmonares	Cáncer de pulmón Bronquiectasias FIBROSIS QUÍSTICA Proteinosis alveolar Mesotelioma Fibrosis pulmonar intersticial
Enfermedades gastrointestinales	Amiloidosis Carcinoma de esófago Colitis ulcerosa
Enfermedades endocrinas	Patología tiroidea. Tirotoxicosis
Patología vascular	Fístulas arteriovenosas

El diagnóstico de OAPH está basado inicialmente en la exploración física y en los hallazgos radiológicos característicos de esta entidad. Aunque muchos de los pacientes con OAPH son asintomáticos (14), cuando se presenta el dolor, es más profundo y frecuente en las piernas, y es evidente el engrosamiento, doloroso a la palpación, del hueso en las áreas de las extremidades no cubiertas por músculos, como los tobillos y muñeca, pudiendo existir además eritema distal. El rango de movilidad de las uniones afectadas puede estar ligeramente disminuido y, si existe derrame articular, el movimiento de la articulación está limitado.

La artrocentesis proporciona un líquido claro y viscoso con escasas células inflamatorias y recuento leucocitario inferior a 1.000 /mL. Estos hallazgos indican que la OAPH no causa una patología sinovial inflamatoria o proliferativa, sino reactiva a la periostosis adyacente (15).

No existen datos de laboratorio específicos asociados a la OAPH.

En la radiografía, la periostitis se manifiesta como una línea fina que separa el córtex por una línea radioluciente. La aposición perióstica está limitada a la diáfisis en los casos leves y tiene una configuración monocapa; en cambio, la periostitis grave afecta a todos los huesos tubulares, se extiende a metáfisis y epífisis y genera configuraciones irregulares. Los espacios de las uniones están preservados y no hay erosiones periarticulares.

La gammagrafía con Tc-99 detecta el incremento de la actividad osteoblástica antes de que puedan aparecer las manifestaciones radiológicas, y una gammagrafía negativa excluye a la OAPH.

El diagnóstico de la OAPH requiere la presencia combinada de dedos en palillo de tambor y periostitis de huesos tubulares; la efusión sinovial no es esencial en el diagnóstico. Un importante rasgo que distingue la OAPH de otros tipos de artritis inflamatorias es que en la OAPH el dolor no solo afecta a la unión sino también a los huesos adyacentes. El desarrollo de dedos en palillo de tambor es frecuentemente un signo de mal pronóstico. El dolor de la OAPH responde a los analgésicos y/o a los AINEs.

## ARTRITIS

La artritis relacionada con la FQ (ARFQ), también conocida como artritis episódica, es una complicación rara pero más frecuente que la OAPH, con morbilidad importante cuando aparece. Suele ser episódica y de resolución espontánea pero puede progresar a artritis persistente.

La forma de presentación puede ser monoarticular, pauciarticular si afecta de dos a cuatro articulaciones, o poliarticular si afecta a más de cuatro articulaciones, siendo esta última la forma de presentación más frecuente; aunque hasta un 30% de los pacientes padecen síntomas articulares inespecíficos, solo entre el 2 y el 8,5% presentan verdadera artritis (16). La edad media de aparición es de 13,6 años en pacientes en rango de edad entre 2 y 29 años. En un estudio, la edad media de aparición fue de 17 años, valor probablemente sobreestimado si la artritis estuvo presente durante años y sin diagnosticar (17).

No existe una definición formal para la ARFQ ni tampoco existe una uniformidad de criterios en cuanto a su etiopatogenia. No obstante, podría estar en relación simplemente con la expresión fenotípica de CFTR, ser reactiva a infecciones bacterianas por *Staphylococcus aureus*, producida tras tratamiento con fluoroquinolonas, o relacionada con la artritis reumatoide, con la que puede coexistir. También se ha relacionado con un incremento de inmunocomplejos circulantes por disminución del aclaramiento de los mismos, y podría estar relacionada con una alteración del sistema mononuclear fagocítico secundario a la afectación hepática (18,19).

La ARFQ se manifiesta en forma de episodios recurrentes, en intervalos de varias semanas a varios meses, de dolor articular, inflamación, hipersensibilidad y limitación de movimientos. Los síntomas desaparecen sin dejar secuelas entre cada episodio y pueden trascurrir varias semanas hasta que vuelvan a aparecer. Puede afectar a cualquier enfermo con FQ independientemente de lo avanzada de la misma y no se relaciona con exacerbación respiratoria. El dolor es limitante o incapacitante, se instaura entre 12 y 24 horas, y suele asociar fiebre y eritema. Afecta por orden de frecuencia a las rodillas, tobillos, muñecas, articulaciones interfalángicas proximales de las manos, hombros y caderas. Puede cursar con leucocitosis y velocidad de sedimentación globular más o menos elevada; los anticuerpos antinucleares (ANA), antígenos nucleares extractables (ENAs), inmunoglobulinas, C3 y C4 son normales, y se detectan inmunocomplejos circulantes en un 51% de los casos.

La artrocentesis debe realizarse en la mayoría de pacientes con monoartritis y es obligatoria si hay sospecha de infección, aunque habitualmente el análisis del líquido sinovial ofrece un predominio de células mononucleares y la biopsia de tejido sinovial muestra congestión vascular, edema y depósitos de IgG, IgM y C3 en la íntima vascular. La radiografía de la articulación es normal o puede presentar erosiones óseas (20).

El tratamiento de la ARFQ consiste en primer lugar en tratar de aliviar el dolor y la rigidez con reposo en cama y AINEs. En ocasiones, los síntomas remiten espontáneamente. La respuesta al tratamiento con AINEs es buena. No existe ningún ensayo controlado de tratamiento con anticuerpos monoclonales o terapia biológica con modificadores de la enfermedad que pueda detener la progresión de la artritis (21). Si no existe respuesta a antiinflamatorios y el cuadro es grave, se trata con un ciclo corto de prednisona asociado a hidroxiclороquina (22). En las artritis mono y pauciarticulares con derrame se pueden emplear corticoides intraarticulares como triamcinolona.

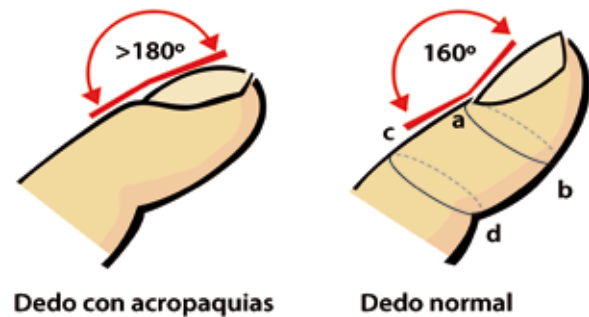
## ACROPAQUIAS

Las deformidades de la falanges distales de los dedos con engrosamientos del tejido conectivo son conocidas como acropaquias o “dedos en palillo de tambor”, y son simétricas, bilaterales e indoloras, con aumento de la curvatura de la uña. El diagnóstico clínico de las acropaquias se confirma midiendo el ángulo que forma la base de la uña con el dorso del dedo, que en el caso de que existan acropaquias debe ser mayor de  $180^\circ$  (Fig. 4). El ángulo perfil en un dedo normal debe ser menor o igual a  $160^\circ$ . El incremento del volumen del tejido blando moldea la uña del dedo a una convexidad de cristal de reloj y el lecho ungueal se balancea al palparlo.

El índice digital es un método práctico para medir acropaquias. Con un hilo se miden dos circunferencias, la circunferencia del lecho ungueal (ab) y la de la articulación interfalángica distal (cd), de cada uno de los 10 dedos. La suma de los 10 índices ab/cd se denomina índice digital. Si la suma de los rangos de los 10 ab/cd es superior a 10, los dedos en palillo de tambor están presentes (Fig. 4) (23).

Existen patologías que alteran la parte distal de los dedos y pueden confundirse con acropaquias, como los quistes epidermoides o nódulos de Heberden, y la artritis infecciosa crónica con inflamación periarticular. Algunas personas pueden presentar una curvatura de la uña como variante de la normalidad

**FIGURA 4**



**Diagnóstico de acropaquias.** El ángulo formado por el dorso del dedo y la base de la uña es mayor de  $180^\circ$ .  
 ab = Circunferencia del lecho ungueal.  
 cd = Circunferencia de la articulación interfalángica distal.

## RIESGO DE CÁNCER

En algunos países la expectativa de vida en los enfermos con FQ sobrepasa los 50 años. *Bellis* reportó en 2006 una esperanza de vida promedio de 39,1 años en enfermos franceses con FQ nacidos entre 2001 y 2003. Este incremento en las expectativas de vida ha propiciado estudios retrospectivos que han puesto de manifiesto la predisposición a padecer cáncer, y se ha objetivado que, aunque el riesgo global de padecer cáncer en los pacientes con FQ es similar al de la población general, el riesgo de padecer cáncer del aparato digestivo es seis veces mayor, especulándose si son las anomalías persistentes en estos órganos, con una regeneración celular aumentada, y el déficit de antioxidantes y de elementos protectores contra el cáncer las causantes de su desarrollo. De esta forma, se podría incluir a la FQ en el grupo de enfermedades genéticas relacionadas con el cáncer.

En el seguimiento de la patología respiratoria en enfermos con FQ se ha empleado tradicionalmente la radiografía de tórax, aunque la tomografía computarizada (TC) torácica ha demostrado ser más eficaz para detectar lesiones pulmonares antes que la radiografía convencional, por lo que algunos Centros la realizan cada dos o tres años en lugar de la radiografía anual. Estudios recientes de estimación de la mortalidad por cáncer asociado a TC repetidas concluyen que estas representan un bajo riesgo de mortalidad por cáncer inducido por la radiación. No obstante, debido a que la supervivencia está aumentando, el riesgo de mortalidad debida a cáncer por radiación puede experimentar un aumento moderado (24). Por otra parte, en los pacientes con FQ sometidos a trasplante se observó un aumento del riesgo de cáncer digestivo, particularmente del intestino delgado, colon y vías biliares frente a los no trasplantados (26). En un estudio de cohortes a 10 años en 412 enfermos con FQ, los autores muestran asociación del adenocarcinoma del páncreas y del íleon terminal con la FQ (26).



Las neoplasias gastrointestinales más comunes en la población FQ incluyen cáncer colorrectal y adenocarcinoma de intestino delgado. Suelen presentarse a una edad más temprana y a menudo hay un retraso en el diagnóstico. La edad promedio de aparición de estos tumores malignos gastrointestinales entre enfermos norteamericanos y europeos con FQ resultó ser de  $32,2 \pm 12,6$  años de edad, en comparación con  $58,2 \pm 14,3$  años de edad en los blancos no hispanos (27). El ya clásico estudio retrospectivo de *Neglia* sobre el riesgo de desarrollar cáncer realizado en 28.511 pacientes con FQ de Estados Unidos y Canadá mostró que el riesgo de padecer cualquier tipo de cáncer en enfermos con FQ es similar al de la población general, mientras que se observa que existe un aumento del riesgo de cáncer del aparato digestivo, por lo que concluyen que se debe evaluar cuidadosamente a todo paciente con FQ con síntomas digestivos persistentes o sin una causa clara (28) (Tabla 4).

Tabla 4 Relación tumores y FQ

	RIESGO DE CÁNCER			
	OBSERVADOS		RATIOS	
	EE.UU.-Canadá	Europa	EE.UU.-Canadá	Europa
Tumores aparato digestivo	13	11	6.5	6.4
Linfáticos/hematopoyéticos	8	12	0.7	1.4
Otros tumores (cavidad oral, pulmón, hueso,...)	16	16	0.6	0.7

Tomado de Ref. 29.

## MANIFESTACIONES RENALES

La proteína CFTR, que es un canal del cloro que permite la salida de la célula a este anión, se expresa y es detectable a lo largo del epitelio tubular de la nefrona. A pesar de la presencia de dicha proteína en la membrana apical de las células tubulares, es sorprendente que los pacientes afectados de FQ no presenten un patrón típico de disfunción tubular con manifestaciones clínicas o analíticas ya desde la infancia precoz.

El papel que esta proteína juega a nivel renal no está claro, aunque se ha implicado en el transporte del cloro, el proceso de acidificación vesicular intracelular y metabolismo de los endosomas con repercusión en la reabsorción de proteínas de bajo peso molecular, secreción de ATP y control de la actividad de otros transportadores como el canal epitelial del sodio (ENaC), canal secretor de potasio (ROMK-2) y otro canal de cloro (ORCC).

La supervivencia cada vez mayor de los enfermos con FQ hace que a lo largo de su vida sean múltiples las circunstancias que afecten negativamente al riñón. Hay pocos trabajos acerca de la función renal a largo plazo en pacientes con FQ, aunque existen artículos que describen casos individuales de afectación renal (29-31). Aún así, estamos en condición de decir que estos pacientes son una población de riesgo de enfermedad renal crónica (32).

Estas circunstancias, enumeradas cronológicamente a lo largo de la vida de un paciente afecto de FQ, y de mayor a menor frecuencia, son las siguientes:

- **Episodios de deshidratación en la infancia**, secundarios a un aumento de la pérdida salina por la piel. Condiciona una situación de hipovolemia con disminución de la perfusión renal y riesgo de daño agudo prerrenal. En raras ocasiones esta pérdida salina determina una alcalosis metabólica hipoclorémica, cuadro pseudo-Bartter, como manifestación inicial de la enfermedad (33).
- **Tratamiento de las infecciones con aminoglucósidos** (34), con la consecuente nefrotoxicidad a nivel del epitelio tubular proximal.
- **Aumento del riesgo litógeno**, debido a una absorción intestinal incrementada de oxalato e hiperoxaluria secundaria. Este es el principal factor para el desarrollo de nefrocalcinosis y litiasis.

- **Glomerulopatías**, como la glomerulonefritis membranoproliferativa o la nefropatía por IgA secundarias a depósitos de inmunocomplejos o depósito de IgA en el mesangio glomerular respectivamente, relacionadas con infecciones de repetición.
- Los pacientes afectados de FQ de evolución tórpida con un proceso inflamatorio persistente pueden desarrollar **amiloidosis** con depósito de esta sustancia a nivel renal.
- Los enfermos que desarrollen diabetes por malfunción pancreática, añadirán el riesgo de desarrollar **nefropatía diabética**.
- Aquellos que en su evolución reciban un **trasplante pulmonar**, tienen un riesgo incrementado de enfermedad renal crónica secundaria a medicación (anticalcineurínicos: ciclosporina/tacrolimus). El porcentaje de pacientes trasplantados de órgano sólido (corazón, pulmón, hígado) que desarrollan enfermedad renal crónica y que evolutivamente necesitan un trasplante renal es alto.

## MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS

Los déficits nutricionales por la malabsorción en la FQ causan síntomas neurológicos, en particular en las deficiencias asociadas a la malabsorción de vitaminas A y E.

La **deficiencia de vitamina E** da como resultado una neuropatía axonal (35). Las razones de por qué el sistema nervioso debe ser particularmente susceptible a una deficiencia de esta vitamina liposoluble, y los mecanismos implicados, no se conocen; se sugiere que serían consecuencia de una peroxidación de los lípidos de las membranas neuronales como consecuencia del déficit de vitamina E que actuaría como antioxidante. Los estudios anatomopatológicos y electrofisiológicos indican que la anomalía principal es una degeneración de los axones, aparecen axones distróficos con una desmielinización de las membranas axonales y desmielinización secundaria que afecta a las fibras nerviosas mielinizadas de gran calibre. Los nervios sensitivo-motores parecen ser más vulnerables que los nervios simpáticos en la deficiencia crónica de vitamina E (36).

Las manifestaciones más frecuentes del déficit de vitamina E son:

- Alteraciones de la marcha, ataxia espinocerebelosa.
- Trastornos propioceptivos.
- Arreflexia, pérdida de reflejos y debilidad generalizada.
- Neuritis óptica, oftalmoplejía, retinopatía pigmentosa con pérdida de visión.
- Neuropatía sensorial motora manifestada por pérdida del sentido de posición y vibración. Suele aparecer tarde en el curso del déficit prolongado de vitamina E.
- Alteraciones electroencefalográficas y trastornos psicológicos.

No se ha establecido de modo preciso cuál es la acción de la vitamina E en el tejido nervioso, pero es esencial para el mantenimiento de la integridad y estabilidad de la membrana axonal (37). Las dosis de vitamina E requeridas para mantener las cifras en rango normal de 11,5 a 35  $\mu\text{mol/L}$  son de 10 mg/Kg /día en el primer mes y posteriormente 200 mg/día (38).

Al igual que el déficit de vitamina E puede producir patología en el enfermo con FQ, el **déficit de vitamina A** produce las siguientes manifestaciones clínicas:

- Xeroftalmia, ocasionada por un flujo inadecuado en las glándulas lagrimales y se manifiesta por ceguera nocturna y manchas de Bitot, progresando a xerosis corneal y queratomalacia. Los estadios avanzados de la xeroftalmia pueden ser irreversibles.
- Alteración en el crecimiento de los huesos.

- Problemas dermatológicos no específicos como hiperqueratosis y destrucción de los folículos pilosos.
- Deterioro del sistema inmunitario humoral y celular mediado a través de efectos directos e indirectos sobre los fagocitos y linfocitos T.
- Parálisis del nervio facial e hipertensión intracraneal (39).

El **déficit secundario por malabsorción de vitamina B12** puede producir una neuropatía que afecta a miembros inferiores más que a los brazos, de forma simétrica, que se inicia con parestesias y ataxia asociada a la pérdida del sentido de vibración y posición y puede progresar a debilidad grave con espasticidad, clonus, paraplejia e incluso incontinencia fecal y urinaria. Por otro lado, la **hiponatremia crónica** puede estar presente sin producir sintomatología debido a adaptación a cifras bajas de sodio. En ocasiones, los síntomas pueden ser inespecíficos, como fatiga, náuseas, mareos, trastornos de la marcha, falta de memoria, confusión, letargo y calambres musculares. En este contexto, un incremento demasiado rápido de la concentración plasmática de sodio puede conducir a un síndrome de desmielinización osmótica también llamado mielinólisis pontina central. Estos cuadros pueden mejorar con el tratamiento y posteriormente mostrar un deterioro de forma tardía.

Por último, los enfermos con FQ **trasplantados de pulmón** pueden presentar síntomas neurológicos en relación al procedimiento quirúrgico del trasplante como son la lesión del nervio frénico y el vago. La lesión del frénico se manifiesta en una parálisis diafragmática y la lesión del nervio vago va a dar lugar a una paresia gástrica que favorecerá el reflujo gastroesofágico, con lo que habrá que estar vigilantes respecto a las neumonías por aspiración. La neuralgia postoracotomía es otra de las lesiones que se pueden presentar. Los fármacos inmunosupresores pueden producir síntomas neurológicos. La ciclosporina A los produce en un 25% de los casos (temblores, cefaleas, crisis comicial y encefalopatía); el tacrolimus produce el mismo cuadro clínico pero en un 5,6% de los pacientes y puede ser sustituido por sirolimus. Los corticoides pueden originar cambios de comportamiento, miopatía y lipomatosis epidural. Las estatinas utilizadas en los trasplantados pulmonares para evitar la dislipemia actúan como inmunomoduladores y parece que reducen el rechazo y la bronquiolitis obliterante, pudiendo contribuir también al daño muscular.

## HIPOPROTEINEMIA. EDEMAS. ANEMIA

El complejo sintomático anemia, hipoproteinemia y edema en niños afectados de FQ es bien conocido y puede suceder antes de que el diagnóstico se haya establecido, en cuyo caso este puede resultar difícil debido a la poca fiabilidad de la prueba de sudor cuando se realiza en niños con edema por hipoproteinemia. Su frecuencia no está bien establecida y en una serie publicada es del 5,4%. Normalmente, se presenta antes de los 6 meses y suele apreciarse previamente un fallo de medro sin síntomas o signos de malabsorción (diarrea, esteatorrea). Su etiopatogenia parece estar relacionada con el déficit nutritivo (40).

## DERMATITIS

El déficit nutritivo también se cree que se encuentra en el origen de la afectación cutánea, causada probablemente por la disminución de proteínas, zinc y ácidos grasos esenciales, especialmente ácido linoleico. El cuadro clínico cutáneo, que puede ser excepcionalmente el síntoma de inicio de la enfermedad, se parece al de la acrodermatitis enteropática causada por déficit de zinc. Las biopsias cutáneas muestran necrosis y palidez del tercio superior de la epidermis. En una revisión de nueve casos de niños con FQ, desnutrición proteico-calórica (DPC) y dermatitis, esta consistía en placas eritematosas descamativas que aparecían entre las 2 semanas de vida y los 15 meses. Todos los niños sufrían hipoproteinemia, asociada con edema en ocho. En todos los casos la afectación cutánea se resolvió al mejorar la nutrición (41).

## ANEMIA

Las alteraciones hematológicas son bien conocidas en los enfermos con FQ. La anemia se ha descrito en relación con las deficiencias nutricionales y hematológicas asociadas con la FQ y también como efecto secundario al tratamiento, como por ejemplo, anemia hemolítica, leucopenia y trombocitopenia asociadas al tratamiento con piperacilina. Además, la anemia grave no es infrecuente en los enfermos con la enfermedad evolucionada. Sin embargo, la frecuencia de anemia clínicamente significativa en la presentación de los lactantes con FQ es mucho más baja (se estima que un 4-5%).

Si bien la patogénesis de la anemia precoz en enfermos con FQ no se ha establecido de manera concluyente, se han implicado una serie de factores en su desarrollo; estos incluyen la anemia propia de enfermedad crónica y la debida a maldigestión secundaria a disfunción pancreática exocrina. La mayoría de estudios describen la anemia hemolítica por malabsorción de vitamina E. Esta puede causar hemólisis debido a que su ausencia favorece una mayor susceptibilidad de la membrana de los eritrocitos al estrés oxidativo, aunque el mecanismo por el cual se origina la anemia es desconocido y no es solo atribuible a la deficiente función pancreática. La frecuencia de la deficiencia de vitamina E en niños con diagnóstico reciente de FQ es muy elevada (38-59%); sin embargo, solo una pequeña minoría tiene anemia clínicamente significativa. Un determinado número de niños tienen anemia como parte del complejo sintomático de la DPC, anemia, hipoproteinemia y edema. Este grupo representa el 3-13% de los enfermos con FQ. La anemia asociada con la DPC se ha informado como normocrómica, normocítica. Una serie de casos publicados entre 1958 y 1997 sugieren que la anemia se asocia con una reducción de los niveles de hierro sérico y la capacidad de transporte del mismo. La hipoproteinemia se cree que ocasiona una reducción de los niveles de la globulina transportadora de hierro y, consecuentemente, una inadecuada movilización posterior y transporte de hierro. Sin embargo, publicaciones más recientes informan de niveles normales séricos de hierro. Los niveles séricos de hemoglobina aumentan con hierro exógeno a medida que aumenta la concentración de proteínas.

Los datos publicados sobre otras alteraciones hematológicas en la presentación en los enfermos con FQ son muy limitados. Se han descrito casos aislados con pancitopenia, cuyo mecanismo sigue siendo desconocido. Los casos de niños con FQ que se presentan con anemia grave y DPC que se han sometido a examen de médula ósea se han informado como hipoplasia eritroide. Esta se asoció con diseritropoyesis con citoplasma vacuolado en un niño. Otros casos se han publicado como cambios mielodisplásicos moderados de la infancia. Solo ha habido dos casos en la literatura de niños con FQ y anemia sometidos a una aspiración de médula ósea. Uno de ellos fue informado como normal y el segundo mostró una marcada desviación a la izquierda de la mielopoyesis. Aunque es relativamente poco común que en la FQ se presenten alteraciones graves de los parámetros hematológicos, es importante considerar el diagnóstico en pacientes con este cuadro clínico, para evitar someter a los niños a investigaciones extensas e invasivas que conducen a un retraso en el diagnóstico y tratamiento de la FQ. Por ello, el test del sudor se debe realizar en niños con una historia sospechosa y anormalidades hematológicas. Además, se sugiere que en los niños en los que se diagnostique una FQ y presenten anormalidades hematológicas, antes de realizar un examen de médula ósea se inicie primero el tratamiento de la enfermedad y se evalúe la mejora de los parámetros clínicos y hematológicos (42,43).

## TRASTORNOS DE LA COAGULACIÓN

Los trastornos de la coagulación en FQ son una consecuencia del déficit de vitamina K. Es una presentación poco frecuente de la FQ en los países industrializados. La deficiencia de vitamina K reduce la producción hepática de factores de coagulación vitamina K dependientes (factores II, VII, IX, X), y predispone a hematomas, sangrado y hemorragias potencialmente mortales. El diagnóstico diferencial incluye la presentación tardía de la enfermedad hemorrágica del recién nacido, enfermedades de las vías biliares, insuficiencia de vitamina K y los síndromes de malabsorción (44).

## ALCALOSIS HIPOCLORÉMICA E HIPOPOTASÉMICA. DESHIDRATACIÓN HIPONATRÉMICA. GOLPE DE CALOR

El síndrome de pseudo-Bartter se define como aquella situación en la que se encuentra hiponatremia con alcalosis metabólica hipoclorémica asociadas a otras anomalías bioquímicas similares a las que se hallan en el síndrome de Bartter, pero sin afectación de los túbulos renales.

Es una manifestación conocida de la FQ, pero infrecuente como forma de presentación, siendo la responsable de este fenotipo una disfunción del canal CFTR en las glándulas sudoríparas. El Registro Estadounidense de FQ muestra, sobre 21.000 pacientes, que el 5% presentan anomalías hidroelectrolíticas, incluyendo alcalosis metabólica en el momento del diagnóstico (45). En algunas revisiones se han descrito prevalencias del 16,5% (46). La mayoría de pacientes con esta manifestación clínica son portadores de mutaciones graves de FQ relacionadas con afectación pancreática, aunque se han descrito casos con deshidratación sin otras manifestaciones. Las formas leves suelen asociarse a mutaciones con función parcial de la actividad de la proteína CFTR en la membrana celular (46-48).

Esta forma de presentación, descrita por primera vez hace casi 30 años, sigue siendo un desafío diagnóstico (45). Otras enfermedades que pueden ocasionar este síndrome son: estenosis hipertrófica de píloro, pérdidas continuas de jugo gástrico, vómitos cíclicos, pérdidas electrolíticas urinarias por diuréticos, síndrome de Bartter, abuso de laxantes y, muy raramente, diarrea perdedora de cloruros. En todas las causas de síndrome de pseudo-Batter, excepto en la que se debe a la administración de diuréticos, el contenido de cloro en orina es bajo, a diferencia de lo que ocurre en el síndrome de Bartter.

Los trastornos electrolíticos pueden ser explicados por mecanismos diferentes. En los sujetos normales se secreta un sudor isotónico primario en los túbulos proximales de las glándulas sudoríparas. Este se modifica por la reabsorción de los electrolitos en los túbulos distales y el resultado es la formación de sudor hipotónico normal. Los enfermos con FQ, sin embargo, tienen sudor hipertónico y esta hipertonicidad aumenta proporcionalmente con la tasa de sudoración, llegándose a encontrar concentraciones de alrededor de 120 mEq/L de  $\text{Na}^+$ , 18 mEq/L de  $\text{K}^+$ , y 100 mEq/L de  $\text{Cl}^-$ , concentraciones de 3 a 5 veces mayores que la normalidad (49). En verano, la pérdida hidroelectrolítica puede llegar a 2 L/h y será responsable de una depleción significativa de cloruro, sodio y potasio. La hiponatremia aparece como una consecuencia de la pérdida de  $\text{Na}^+$  y es responsable de la anorexia, náuseas y vómitos. Además, en estos pacientes se asocia una importante sensación de sed que limita sus posibilidades de compensación. La sudoración excesiva conduce a la disminución del volumen plasmático con hiperaldosteronismo secundario responsable de la pérdida de potasio no solo a nivel de los conductos colectores renales, sino también a nivel de los conductos de las glándulas del sudor. La anorexia causada por hiponatremia también contribuye a la hipopotasemia por la disminución del aporte de potasio.

La alcalosis metabólica es causada por la disminución de cloruro debido a la pérdida por el sudor, pero también por las pérdidas de protones y cloruro a través del vómito. Los factores implicados en el mantenimiento de la alcalosis metabólica son la depleción del líquido extracelular, la hipocloremia y la hipopotasemia. La disminución del líquido extracelular disminuye la tasa de filtración glomerular y, por lo tanto, la filtración del bicarbonato. La reabsorción de sodio renal se incrementa, y en un estado de depleción de cloruro, el bicarbonato se reabsorbe con sodio en el túbulo contorneado proximal y el asa ascendente del asa de Henle. La hipopotasemia puede contribuir a la alcalosis metabólica por la activación de  $\text{H}^+ - \text{K}^+$  ATPasa en la nefrona distal, lo que resulta en un incremento de la secreción de protones (45).

La presentación clínica de la alcalosis metabólica hipoclorémica en los enfermos con FQ puede ser aguda o crónica. La forma aguda generalmente se asocia a temperaturas ambientales elevadas, con pérdida excesiva de cloro y sodio por el sudor (puede llegar a 80-100 mEq por día), vómitos y decaimiento. Generalmente se presenta durante los meses calurosos, pero puede hacerlo también durante el invierno en el curso de una infección intercurrente o

por excesivo arropamiento (49). Suele afectar a lactantes menores de un año, habitualmente alimentados al pecho o con fórmulas con bajo contenido en Na (48). Ello sugiere que la lactancia materna aporta una cantidad insuficiente de sodio para compensar las pérdidas de electrolitos que se producen con altas temperaturas ambientales y una sudoración profusa (46).

En niños pequeños sanos el aporte de cloro es menor que en la edad escolar, y una parte importante del cloro de la dieta se pierde por las heces y la sudoración. Los enfermos con FQ mayores compensan el aumento de pérdidas por el sudor aumentando la secreción de aldosterona y el aporte de sal. Por esta razón, el síndrome de pseudo Bartter es más frecuente en el lactante y niño pequeño, aunque puede aparecer en adolescentes y adultos.

Las manifestaciones clínicas incluyen anorexia, apatía, postración o irritabilidad, malnutrición y, en la mayoría de las ocasiones, vómitos que agravan el estado de los pacientes así como la alteración hidroelectrolítica y del equilibrio ácido-base. Se pueden encontrar en la historia clínica antecedentes de episodios similares previos sin síntomas digestivos o respiratorios relevantes. En ocasiones se asocian o no signos característicos de las manifestaciones respiratorias o digestivas de la FQ (tos, infecciones respiratorias, bronquitis recidivantes, deposiciones blandas o fallo de medro). La deshidratación es generalmente leve. Algunas veces, los signos de deshidratación son sutiles o inexistentes debido a la lenta instauración de la misma con disminución de los niveles de electrolitos y alcalosis metabólica, y son estos signos los que nos guiarán para llegar al diagnóstico. Algunos casos con formas más crónicas tienen fallo de medro (46,47).

Si la hiponatremia es significativa, pueden aparecer cefalea, alteraciones del conocimiento, fasciculaciones musculares, convulsiones y coma. Si la instauración de la hiponatremia es lenta, pueden aparecer debilidad focal, ataxia y hemiparesias. Al igual que la hiponatremia y la hipocloremia, la hipopotasemia que se presenta en estos casos en los enfermos con FQ es de capital importancia y reclama una atención especial. Afecta al corazón y al músculo esquelético; por ello, estos pacientes tienen un mayor riesgo de sufrir arritmias como taquicardia supraventricular o ventricular con parada cardíaca. También puede ocasionar una parálisis muscular con parálisis de los músculos respiratorios y necesidad de instaurar ventilación mecánica. Por suerte, la mayoría de las veces el déficit de potasio es leve, aunque en ocasiones puede poner en peligro la vida de los pacientes (49).

Asimismo, la alcalosis metabólica disminuye la concentración de calcio ionizado, ocasionando laringoespamo, tetania y convulsiones; también origina hipoventilación por ser la respiración superficial, lo cual predispone a la aparición de atelectasias que pueden precipitar un fallo respiratorio agudo. En los casos de alcalosis metabólica grave cae el gasto cardíaco, aumenta la resistencia periférica y pueden aparecer arritmias cardíacas refractarias al tratamiento. Para prevenir las manifestaciones clínicas graves es importante tener un alto índice de sospecha y un reconocimiento temprano de los signos clínicos (50).

Para un tratamiento correcto, deben aportarse líquidos y electrolitos (sodio, cloro, potasio), corrigiéndose los gases sanguíneos y las alteraciones electrolíticas, normalmente en unos 2 a 5 días.

## ALTERACIONES DEL CRECIMIENTO Y DESARROLLO

El retraso en el crecimiento y desarrollo ha sido durante muchos años un sello distintivo de los enfermos con FQ. Con los grandes avances realizados en el diagnóstico, control y tratamiento de la FQ (51) es impensable en el momento actual observar formas clínicas con gran afectación del estado nutricional. Esta situación se ha potenciado con la instauración del cribado neonatal. No obstante, siguen existiendo determinantes multifactoriales del retraso en el crecimiento y desarrollo relacionados sobre todo con la infección pulmonar crónica, la malabsorción de nutrientes en el tracto gastrointestinal, el aumento de la demanda metabólica asociado a la afección crónica y la utilización prolongada de ciertos fármacos como los corticoides.

La talla suele afectarse menos que el peso, y solo en casos muy seleccionados se requerirá tratamiento con hormona de crecimiento (GH); no obstante, muchos adultos con FQ tienen una talla inferior a la de la población normal. El tratamiento será el adecuado seguimiento para prevenir este retraso y la intervención nutricional. La terapia con GH, aunque precisa de más estudios, podría individualizarse en pacientes con talla baja y una velocidad de crecimiento alterada (52,53).

Se ha descrito en muchas ocasiones en la literatura que los pacientes con FQ muestran un retraso puberal, y las mujeres alcanzan la menarquia a una edad más tardía que la población normal. Ya se ha comentado anteriormente la etiología multifactorial de estas manifestaciones. A pesar de una adecuada intervención nutricional, estos enfermos mantienen en muchas ocasiones un sustancial retraso en la consecución de niveles adecuados de IGF-I (*insulin-like growth factor-I*), hormonas sexuales esteroideas y hormonas foliculoestimulante y luteotropa (54). Por otro lado, algunos autores opinan que las alteraciones en la CFTR podrían originar una disregulación del eje hipotálamo-hipofiso-gonadal, generando retraso puberal en pacientes con buen estado nutricional y escasa patología (55).

## BIBLIOGRAFÍA

- Kulich M, Rosenfeld M, Goss CH, Wilmott R. Improved survival among young patients with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2003;142(6):631-6.
- Savage CO, Harper L, Cockwell P, Adu D, Howie AJ. ABC of arterial and vascular disease: vasculitis. *BMJ*. 2000;320(7245):1325-8.
- Savage CO, Harper L, Holland M. New findings in pathogenesis of antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2002;14(1):15-22.
- Schmitt WH, van der Woude FJ. Clinical applications of antineutrophil cytoplasmic antibody testing. *Curr Opin Rheumatol*. 2004;16(1):9-17.
- Carlson JA. The histological assessment of cutaneous vasculitis. *Histopathology*. 2010;56(1):3-23.
- Berstein ML, McCusker MM, Grant-Kels JM. Cutaneous manifestations of cystic fibrosis. *Pediatr Dermatol*. 2008;25(2):150-7.
- Carlson JA, Chen KR. Cutaneous vasculitis update: small vessel neutrophilic vasculitis syndromes. *Am J Dermatopathol*. 2006;28(6):486-506.
- Brogan P, Eleftheriou D, Dillon M. Small vessel vasculitis. *Pediatr Nephrol*. 2010;25(6):1025-35.
- Molyneux ID, Moon T, Webb AK, Morice AH. Treatment of cystic fibrosis associated cutaneous vasculitis with chloroquine. *J Cyst Fibros*. 2010;9(6):439-41.
- Vandemergel X, Decaux G. Review on hypertrophic osteoarthropathy and digital clubbing. *Rev Med Brux*. 2003;24(2):88-94.
- Martínez Lavin M, Pineda C. Hypertrophic osteoarthropathy. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, eds. *Rheumatology*. London: Mosby; 2003. p. 1763.
- Silveira L, Martínez-Lavin M, Pineda C, Fonseca MC, Navarro C, Nava A. Vascular endothelial growth factor and hypertrophic osteoarthropathy. *Clin Exp Rheumatol*. 2000;18(1):57-62.
- Vázquez-Abad D, Martínez-Lavin M. Macrothrombocytes in the peripheral circulation of patients with cardiogenic hypertrophic osteoarthropathy. *Clin Exp Rheumatol*. 1991;9(1):59-62.
- Olán F, Portela M, Navarro C, Gaxiola M, Silveira LH, Martínez-Lavin M. Circulating vascular endothelial growth factor concentrations in a case of pulmonary hypertrophic osteoarthropathy. Correlation with disease activity. *J Rheumatol*. 2004;31(3):614-6.
- Martínez-Lavin M, Pineda C, Valdez T, Cajigas JC, Weisman M, Gerber N, et al. Primary hypertrophic osteoarthropathy. *Semin Arthritis Rheum*. 1988;17(3):156-62.
- Botton E, Saraux A, Laselve H, Jousse S, Le Goff P. Musculoskeletal manifestations in cystic fibrosis. *Joint Bone Spine*. 2003;70(5):327-35.
- Merkel PA. Rheumatic disease and cystic fibrosis. *Arthritis Rheum*. 1999;42(8):1563-71.
- Doyen V, Fournier C, Bautin N, Cortet B, Flipo RM, Wallaert B. Rheumatoid arthritis and cystic fibrosis. *Rev Mal Respir*. 2005;22(4):667-71.
- Khan AN, Al-Salman MJ, Seriki DM, Turnbull I, MacDonald S. Hypertrophic Osteoarthropathy. [www.emedicine.com/radio/topic357.htm](http://www.emedicine.com/radio/topic357.htm)
- Rush PJ, Shore A, Coblenz C, Wilmot D, Corey M, Levison H. The musculoskeletal manifestations of cystic fibrosis. *Semin Arthritis Rheum*. 1986;15(3):213-25.
- Thornton J, Rangaraj S. Pharmacological agents (anti-inflammatory and analgesic) for managing symptoms in people with cystic fibrosis-related arthritis. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2008;(1):CD006838.
- Jhonson S, Knox AJ. Arthropathy in cystic fibrosis. *Respir Med*. 1994;88(8):567-70.
- Vázquez-Abad D, Pineda C, Martínez-Lavin M. Digital clubbing: a numerical assessment of the deformity. *J Rheumatol*. 1989;16(4):518-20.
- de Jong PA, Mayo JR, Golmohammadi K, Nakano Y, Lequin MH, Tiddens HA, et al. Estimation of cancer mortality associated with repetitive computed tomography scanning. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(2):199-203.
- Maisonneuve P, FitzSimmons SC, Neglia JP, Campbell PW 3rd, Lowenfels AB. Cancer risk in nontransplanted and transplanted cystic fibrosis patients: a 10-year study. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(5):381-7.
- Sheldon CD, Hodson ME, Carpenter LM, Swerdlow AJ. A cohort study of cystic fibrosis and malignancy. *Br J Cancer*. 1993;68(5):1025-8.
- Alexander CL, Urbanski SJ, Hilsden R, Rabin H, MacNaughton WK, Beck PL. The risk of gastrointestinal malignancies in cystic fibrosis: case report of a patient with a near obstructing villous adenoma found on colon cancer screening and Barrett's esophagus. *J Cyst Fibros*. 2008;7(1):1-6.
- Neglia JP, FitzSimmons SC, Maisonneuve P, Schöni MH, Schöni-Affolter F, Corey M, et al. The risk of cancer among patients with cystic fibrosis. *Cystic Fibrosis and Cancer Study Group*. *N Engl J Med*. 1995;332(8):494-9.
- Prestidge C, Chilvers MA, Davidson AG, Cho E, McMahan V, White CT. Renal function in pediatric cystic fibrosis patients in the first decade of life. *Pediatr Nephrol*. 2011;26(4):605-12.
- Andrieux A, Harambat J, Bui S, Nacka F, Iron A, Llanas B, et al. Renal impairment in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2010;9(4):263-8.
- Montagnac R, Sanlaville F, Soto B, Vujilet V, Schillinger F. Renal diseases in cystic fibrosis. *Nephrol Ther*. 2009;5(6):550-8.
- Yahiaoui Y, Jablonski M, Hubert D, Mosnier-Pudar H, Noël LH, Stern M, et al. Renal involvement in cystic fibrosis: diseases spectrum and clinical relevance. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(5):921-8.

33. Kose M, Pekcan S, Ozcelik U, Cobanoglu N, Yalcin E, Dogru D, et al. An epidemic of pseudo-Bartter syndrome in cystic fibrosis patients. *Eur J Pediatr*. 2008;167(1):115-6.
34. Bockenhauer D, Hug MJ, Kleta R. Cystic fibrosis, aminoglycoside treatment and acute renal failure: the not so gentle micin. *Pediatr Nephrol*. 2009;24(5):925-8.
35. Muller DP, Goss-Sampson MA. Neurochemical, neurophysiological, and neuropathological studies in vitamin E deficiency. *Crit Rev Neurobiol*. 1990;5(3):239-63.
36. Ralevic V, Hoyle CH, Goss-Sampson MA, Milla PJ, Burnstock G. Effect of chronic vitamin E deficiency on sympathetic and sensorimotor function in rat mesenteric arteries. *J Physiol*. 1996;490 (Pt 1):181-9.
37. O'Riordan JI, Hayes J, Fitzgerald MX, Redmond J. Peripheral nerve dysfunction in adult patients with cystic fibrosis. *Ir J Med Sci*. 1995;164(3):207-8.
38. Willison HJ, Muller DP, Matthews S, Jones S, Kriss A, Stead RJ, et al. A study of the relationship between neurological function and serum vitamin E concentrations in patients with cystic fibrosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1985;48(11):1097-102.
39. Obeid M, Price J, Sun L, Scantlebury MH, Overby P, Sidhu R, et al. Facial palsy and idiopathic intracranial hypertension in twins with cystic fibrosis and hypovitaminosis A. *Pediatr Neurol*. 2011;44(2):150-2.
40. Nielsen OH, Larsen BF. The incidence of anemia, hypoproteinemia, and edema in infants as presenting symptoms of cystic fibrosis: a retrospective survey of the frequency of this symptom complex in 130 patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1982;1(3):355-9.
41. Crone J, Huber WD, Eichler I, Granditsch G. Acrodermatitis enteropathica-like eruption as the presenting sign of cystic fibrosis--case report and review of the literature. *Eur J Pediatr*. 2002;161(9):475-8.
42. Minasian CC, Sriskandan S, Balfour-Lynn IM, Bush A. Cystic fibrosis presenting with haematological abnormalities. *Clin Lab Haematol*. 2006;28(6):423-6.
43. Kahre T, Teder M, Panov M, Metspalu A. Severe CF manifestation with anaemia and failure to thrive in a 394delTT homozygous patient. *J Cyst Fibros*. 2004;3(1):58-60.
44. McPhail GL. Coagulation disorder as a presentation of cystic fibrosis. *J Emerg Med*. 2010;38(3):320-2.
45. Augusto JF, Sayegh J, Malinge MC, Illouz F, Subra JF, Ducluzeau PH. Severe episodes of extra cellular dehydration: an atypical adult presentation of cystic fibrosis. *Clin Nephrol*. 2008;69(4):302-5.
46. Fustik S, Pop-Jordanova N, Slaveska N, Koceva S, Efremov G. Metabolic alkalosis with hypoelectrolytemia in infants with cystic fibrosis. *Pediatr Int*. 2002;44(3):289-92.
47. Aranzamendi RJ, Breitman F, Ascitutto C, Delgado N, Castaños C. Dehydration and metabolic alkalosis: an unusual presentation of cystic fibrosis in an infant. *Arch Argent Pediatr*. 2008;106(5):443-6.
48. Leoni GB, Pitzalis S, Podda R, Zanda M, Silvetti M, Caocci L, et al. A specific cystic fibrosis mutation (T3381) associated with the phenotype of isolated hypotonic dehydration. *J Pediatr*. 1995;127(2):281-3.
49. Gökçe S, Süoğlu OD, Celtik C, Aydoğan A, Sökücü S. Cystic fibrosis and hypoelectrolytemia. *Pediatr Emerg Care*. 2007;23(10):760.
50. Yalçın E, Kiper N, Dođru D, Ozçelik U, Aslan AT. Clinical features and treatment approaches in cystic fibrosis with pseudo-Bartter syndrome. *Ann Trop Paediatr*. 2005;25(2):119-24.
51. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2009;373(9678):1891-904.
52. Schnabel D, Grasemann C, Staab D, Wollmann H, Ratjen F; German Cystic Fibrosis Growth Hormone Study Group. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the metabolic and respiratory effects of growth hormone in children with cystic fibrosis. *Pediatrics*. 2007;119(6):e1230-8.
53. Phung OJ, Coleman CI, Baker EL, Scholle JM, Giroto JE, Makanji SS, et al. Recombinant human growth hormone in the treatment of patients with cystic fibrosis. *Pediatrics*. 2010;126(5):e1211-26.
54. Arrigo T, Rulli I, Sferlazzas C, De Luca F. Pubertal development in cystic fibrosis: an overview. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2003;16 Suppl 2:267-70.
55. Jin R, Hodges CA, Drumm ML, Palmert MR. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (Cftr) modulates the timing of puberty in mice. *J Med Genet*. 2006;43(6):e29.



SECCIÓN IX  
Nuevas terapias

## Capítulo 34

# TERAPIA GÉNICA

### **Gwyneth Davies**

Department of Gene Therapy, National Heart and Lung Institute. Imperial College London and the UK Cystic Fibrosis Gene Therapy Consortium London. United Kingdom

### **Eric WFW Alton**

Department of Gene Therapy, National Heart and Lung Institute. Imperial College London and the UK Cystic Fibrosis Gene Therapy Consortium London. United Kingdom

### **Jane C Davies**

Department of Gene Therapy, National Heart and Lung Institute. Imperial College London and the UK Cystic Fibrosis Gene Therapy Consortium London. United Kingdom

## INTRODUCCIÓN

Estamos entrando en una nueva era en el manejo de la Fibrosis Quística (FQ). En lugar de enfoques que se centran en el tratamiento sintomático de las consecuencias de la enfermedad, existe una realidad emergente de terapias que tienen como objetivo el defecto genético subyacente. Entre ellas, se incluyen los fármacos de molécula pequeña y la terapia génica, cuya utilización es apasionante por su potencial teórico para modificar de una forma favorable la progresión de la enfermedad y reducir la considerable carga del tratamiento asociado al cuidado de la FQ.

Las expectativas del paciente respecto a la terapia génica de la FQ son altas. La perspectiva de ser capaces de "curar" una enfermedad genética reemplazando un gen defectuoso por uno sano es de un atractivo innegable. El gen regulador de la conductancia transmembrana de la FQ (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator, CFTR*) fue descubierto en 1989 (1), con lo que la terapia génica parecía ser, indiscutiblemente, el paso siguiente. Tras dos décadas, y a pesar de importantes desafíos, el progreso es tal que actualmente nos encontramos, en 2012, en posición de evaluar el beneficio clínico. Los métodos para demostrar la viabilidad de la terapia génica para la FQ se iniciaron rápidamente tanto *in vitro* como *in vivo* (en ratones) tras la identificación del gen *CFTR* (2,3). Los primeros ensayos clínicos *in vivo* en humanos se llevaron a cabo poco después. Sin embargo, a pesar del amplio entusiasmo inicial con múltiples investigadores comprometidos a avanzar en este campo, en los últimos años se ha reducido de forma considerable la atención en este área. Actualmente, en todo el mundo solo existen unos pocos grupos de investigación comprometidos con el desarrollo y la búsqueda del potencial de la terapia génica en la FQ como una estrategia terapéutica futura realista. Este capítulo describe los desafíos a los que se enfrenta la terapia génica de la FQ, el progreso efectuado hasta la fecha, así como el programa de ensayo clínico que está llevando a cabo el *UK Cystic Fibrosis Gene Therapy Consortium* en el Reino Unido.

## ¿QUÉ ES LA TERAPIA GÉNICA?

La terapia génica se define como el método por el cual se administra un gen a células diana que, a continuación, se transcribe *in vivo* en una proteína funcional con el objetivo de modificar la patogenia de la enfermedad o sus consecuencias.

La enfermedad de interés y su morbilidad asociada determinará los órganos y tipos de células que serán objetivo de la terapia génica. En la FQ, los pulmones son los responsables de la mayor morbimortalidad, y las células epiteliales de las vías aéreas son la diana. En el caso de la FQ y del gen *CFTR*, la inserción de una copia sana en las células de las vías aéreas tiene como objetivo producir la subsecuente transcripción de la proteína CFTR (con inserción en la membrana celular) que sea capaz de cumplir sus múltiples funciones, como el transporte iónico y la homeostasis del líquido de la superficie de la vía aérea.

Las células diana para la terapia génica, junto con el modo de administración (sistémico o local), determinan en parte la posible duración del efecto. Por ejemplo, si una célula puede dividirse y diferenciarse, un transgen integrable tendrá el potencial de poder expresarse de por vida. Esto se compara con una estrategia terapéutica diferente que se dirige a células diferenciadas con una vida relativamente corta (p. ej. células epiteliales de las vías aéreas) de tal forma que no se integra el gen transmitido en el genoma de la célula huésped. En este último caso, la ausencia de integración con el ADN nuclear del huésped significa que, incluso aunque el gen fuese administrado a células que se dividen, no se expresaría en generaciones sucesivas.

Así, la duración de la expresión génica vendrá determinada tanto por el ciclo de vida natural de las células diana como de las características del agente utilizado para la terapia génica. Puesto que la FQ es una enfermedad crónica de por vida, se requiere una expresión del gen mantenida a largo plazo; esto únicamente se conseguirá a través de la corrección de las células progenitoras de la vía aérea mediante la integración de un vector o utilizando un agente que pueda administrarse de una forma repetida.

## LA VÍA AÉREA COMO OBJETIVO TERAPÉUTICO *IN VIVO*

La vía aérea ha demostrado ser un desafío para la administración tópica eficaz de la terapia génica. Las células epiteliales ciliadas que recubren las vías aéreas son consideradas generalmente como el objetivo para la aplicación tópica mediante nebulización, aunque dichas células están también involucradas en los mecanismos de defensa pulmonares frente a partículas y patógenos inhalados. No se conoce actualmente la importancia de cualquier expresión de *CFTR* y los posibles beneficios de la transfección del gen en otros tipos de células de las vías aéreas. Esto puede ser especialmente relevante para las células que pueden ser más difíciles de alcanzar con la nebulización, como las que se encuentran dentro de las glándulas submucosas (4), y también las células madre potenciales de las vías aéreas tales como las células basales.

## RETOS DE LA TERAPIA GÉNICA EN LA FQ

Un reto clave de la terapia génica para la FQ ha sido mantener una eficacia sostenida, especialmente en términos de la respuesta inmune del huésped, lo que limita la administración repetida de los vectores virales (5).

La terapia génica está intentando superar los avanzados mecanismos de defensa pulmonar. Un obstáculo fundamental son los mecanismos defensivos del propio organismo: los plásmidos ADN o los virus provenientes de ingeniería genética pueden ser vistos como extraños por el huésped. Por lo tanto, es importante minimizar cualquier respuesta inmune del huésped para permitir la administración repetida de la terapia génica. Un desafío ulterior es que el ADN atraviese la membrana celular, evada los mecanismos de defensa citoplasmáticos, y traspase la membrana nuclear.

También existen desafíos físicos respecto a la accesibilidad a las vías aéreas distales debido a la presencia de secreciones espesas pegajosas recubriendo sus paredes. En el acceso a dichas vías distales ha desempeñado un papel importante la tecnología de los diferentes nebulizadores disponibles en el mercado, incluyendo la estabilidad del producto durante la nebulización y el tamaño resultante de las partículas. Por ejemplo, se ha demostrado que la administración en aerosol de ADN solo produce una pérdida de función *in vitro* (6).

Por último, no se debe pasar por alto el reto de medir y evaluar los resultados de este tipo de tratamiento. La cuantificación de la distribución y de la eficacia funcional de la terapia génica *in vivo* es un desafío para los ensayos clínicos iniciales que no tienen como objetivo buscar el beneficio clínico.

## VECTORES

Para que la terapia génica de la FQ funcione, es fundamental una administración eficiente de *CFTR* sano dentro de las células de la vía aérea. Para facilitar este proceso, se administra el ADN de *CFTR* en las células mediante diferentes vehículos denominados vectores. Entre los utilizados con más frecuencia se incluyen virus modificados genéticamente y agentes no virales como los liposomas. Aunque los virus son generalmente más eficientes, se precisa una administración repetida para conseguir una expresión mantenida de *CFTR*, lo que hasta la fecha ha sido imposible con dichos vectores.

## VIRALES

Desde el principio, no es difícil darse cuenta de por qué los virus pueden constituir vectores atractivos para la terapia génica. Los virus han evolucionado para emplear sofisticados métodos de penetración en las defensas del organismo e invadir las células huésped, habiéndose utilizado dichas características para aumentar la eficiencia con la que se puede administrar el gen *CFTR* en las vías aéreas.

El éxito con el que se puede transfectar el epitelio de las vías aéreas con vectores virales ha sido en conjunto menos impresionante de lo que se anticipaba. Sin embargo, los estudios *in vitro* han demostrado que la proporción de células que es preciso transfectar para normalizar el transporte iónico de cloro ( $\text{Cl}^-$ ) es tan baja como del 6% (7). La corrección de una proporción mayor de células epiteliales no produce una "super corrección" adicional del transporte del ión  $\text{Cl}^-$  (7). Esto contrasta con el requisito de transfectar casi el 100% de las células *in vitro* para normalizar la corrección del transporte iónico del  $\text{Na}^+$  (8). Cuál de dichas funciones precisa corrección, y en qué grado, es por lo tanto, una consideración importante a la hora de evaluar los resultados de los ensayos clínicos sobre la terapia génica con *CFTR*. En un ensayo con un fármaco potenciador de *CFTR* (VX-770) dirigido a actuar sobre la secreción de cloro, se han comunicado mejoras en la función pulmonar, lo que ofrece evidencia que apoya que para obtener un beneficio clínico, puede ser suficiente con la corrección de la secreción de cloro (9).

Los virus que se han investigado como vectores candidatos para la terapia génica de la FQ incluyen adenovirus, virus adenoasociados (VAA), virus Sendai y lentivirus. Los adenovirus y virus adenoasociados se han evaluado en ensayos clínicos en fase inicial. Los virus Sendai (SeV) y los vectores lentivirales se encuentran actualmente en la fase preclínica. Los vectores adenovirales (Ad) fueron los primeros vectores virales evaluados en el hombre para la terapia génica de la FQ (10). No obstante, se descubrieron limitaciones importantes debido a inflamación pulmonar y respuestas inmunes que limitaban la eficacia tras la readministración. Además, el receptor principal para Ad, en vez de estar convenientemente situado en la superficie apical de la célula, se encuentra en las superficies basolaterales y, por lo tanto, es relativamente inaccesible desde la luz de la vía aérea para un agente que no sea capaz de romper esas uniones estrechas intercelulares (11).

Los VAA también se han investigado de forma extensa. Dichos virus presentan diferencias con los Ad en cuanto a su tamaño, además de una favorable baja patogenicidad en el huésped. Sin embargo, sus receptores son específicos del serotipo y la mayoría de dichos receptores son escasos en la superficie apical del epitelio de la vía aérea. Puesto que son virus de pequeño tamaño, puede ser difícil empaquetar genes de gran tamaño como *CFTR* y para poder superar estos problemas se emplean métodos como el de truncar el gen *CFTR* o el de administrar el gen a la célula huésped en múltiples partes (12).

Entre los avances recientes con vectores virales se encuentra la acción dirigida sobre la evolución del virus (utilizando criterios de selección) o la utilización de técnicas moleculares de ingeniería genética para conseguir características deseables que mejoren sus propiedades. Por ejemplo, un abordaje reciente y apasionante ha sido combinar las características más favorables de dos virus diferentes, ninguno de las cuales por separado sería idóneo para el tratamiento de la FQ. A esta acción se la denomina "pseudotipaje" y está siendo investigada con los SeV y los lentivirus.

Los SeV son muy eficientes en la transfección a las células epiteliales de las vías aéreas debido a la presencia de receptores de ácido siálico y colesterol en su superficie apical. Otra ventaja es su expresión citoplásmica, que elimina el problema que supone la barrera de la membrana nuclear, común a otros abordajes. Se han comunicado niveles altos de expresión génica pero, al igual que con los virus Ad y VAA, no se pueden administrar repetidamente de forma satisfactoria.

Los lentivirus son también agentes de transferencia de genes muy eficientes. Presentan ciertas ventajas sobre otros métodos de terapia génica, como la capacidad de transfectar tanto células que se multiplican como células que no lo hacen, y de mantener una expresión estable a largo plazo; también parece ser, algo casi único entre los virus, que se pueden administrar de forma repetida. Sin embargo, su objetivo natural son las células hematopoyéticas y no poseen las proteínas de superficie que reconocen los receptores en el epitelio de las células de las vías aéreas.

Por lo tanto, ni los lentivirus ni los SeV son vectores ideales por separado, pero combinando las características de ambos se puede producir un vector viral más atractivo. El *UK CF Gene Therapy Consortium* ha generado recientemente un tipo de lentivirus, el virus de la inmunodeficiencia del simio (SIV) pseudotipado con proteínas de superficie del SeV. El paquete de envoltura del SeV elimina las limitaciones habituales de la capacidad del SIV para penetrar en las células epiteliales de las vías aéreas. Recientemente, se ha demostrado que una administración única utilizando este vector lentiviral resulta en una expresión del transgen por períodos de hasta 2 años en el ratón, y excepcionalmente, según nuestra experiencia, es posible su readministración sin que se altere su eficacia (13). Además, en comparación con el producto de terapia génica no viral que estamos evaluando en nuestro programa de ensayo clínico en curso (descrito a continuación), los marcadores de expresión génica son varios cientos de veces mayores.

Aunque esto no se traduce automáticamente en una expresión eficaz mantenida en el humano, dicha expresión duradera es esperanzadora y podría resultar al final en un producto clínico con una mayor eficacia clínica y que precise una administración poco frecuente. Esto es importante en la población de pacientes con FQ en los que sus tratamientos habituales ya suponen una gran carga.

El número de enfermos que ha recibido terapia génica con lentivirus es relativamente pequeño (ninguno con FQ). Al igual que con cualquier agente terapéutico nuevo, pero especialmente con cualquier vector viral nuevo, la seguridad es de una importancia capital. Se requiere precaución, ya que los lentivirus se integran en el genoma de la célula huésped. La integración en células hematopoyéticas tras la terapia génica utilizando vectores retrovirales para inmunodeficiencias hereditarias graves lleva al desarrollo de leucemias en algunos de los enfermos. Las células epiteliales de las vías aéreas son muy diferentes de las células de rápida división de la médula ósea, y es probable que los lentivirus sean más seguros que los retrovirus. Sin embargo, las experiencias previas con la integración de vectores virales podrían significar que la progresión a ensayos clínicos solo debería hacerse tras extensos estudios toxicológicos preclínicos y la consideración de grupos apropiados de enfermos con FQ para cualquier prueba por primera vez en humanos.

## NO VIRALES

Existen varios abordajes no virales que tienen como objetivo aumentar la eficiencia de la transfección y preservar la funcionalidad del gen administrado a las células de las vías aéreas, aunque generalmente con una menor eficiencia que la que se consigue con los homólogos virales.

Una ventaja de los vectores no virales es la posibilidad de repetir la administración. Aún no está claro si la administración repetida, incluso aunque se tolerase desde una perspectiva de respuesta inmune, conllevaría un éxito similar en términos de transfección y en última instancia de eficacia clínica con dosis repetidas en el pulmón. En la nariz existe cierta evidencia de que las dosis repetidas no reducen la eficacia molecular (14).

Los abordajes no virales incluyen liposomas catiónicos, nanopartículas de ADN empaquetado y ADN desnudo. Los liposomas catiónicos están compuestos por lípidos catiónicos que suelen mezclarse con colesterol y dioleoilfosfatidiletanolamina. Al combinarse con el ADN forman partículas de 100–500 nm de diámetro que pueden atravesar las membranas celulares y penetrar en las células. El complejo de ADN y liposomas es resistente a la degradación por nucleasas, lo que mejora de este modo las tasas de éxito de liberación del gen. El *UK CF Gene Therapy Consortium* utiliza el lípido catiónico GL-67A (Genzyme Corporation) en su programa de ensayo clínico. Este se ha comparado frente a otros vectores no virales y ha progresado para pasar a un ensayo clínico en base a su eficiencia. Este lípido también se ha utilizado en un ensayo clínico previo de terapia génica para la FQ con un plásmido *CFTR* diferente (15).

Otros enfoques no virales que se están investigando *in vitro* incluyen nanopartículas de ADN, en las que el ADN plasmídico está empaquetado con un péptido sustituido con polietilenglicol y el polímero catiónico polietileneimina (PEI) (16).

## PLÁSMIDOS PARA TERAPIA GÉNICA NO VIRAL

Así como es importante el tipo de vector para administrar el gen a las células de interés, también son cruciales las características del ADN plasmídico utilizado en la terapia génica no viral para definir el potencial para la expresión génica y el éxito final. En ensayos clínicos de terapia génica de la FQ utilizando un vector liposómico con ADN plasmídico, la aparición de una respuesta inflamatoria tras administrar la dosis se ha considerado que es probable, debido, al menos en parte, a la presencia de dinucleótidos CpG presentes en la molécula del plásmido (17). Los dinucleótidos CpG no metilados son abundantes en el ADN bacteriano y, por lo tanto, en la mayoría de los ADN plasmídicos. La reducción parcial del contenido de CpG de los plásmidos reduce solo parcialmente los efectos inflamatorios tras la administración de complejos de ADN y liposomas en el pulmón murino (18). Sin embargo, la reducción completa de CpGs lleva a una ausencia de respuesta inflamatoria en ratones (19).

También se puede llevar a cabo la modificación del ADN plasmídico para maximizar su potencial de expresión génica. Por ejemplo, el plásmido ADN *CFTR*, que está siendo investigado por el *UK CF Gene Therapy Consortium* en su programa de ensayo clínico (denominado pGM169), ha sido identificado en base a extensas pruebas preclínicas. Incluye un plásmido ADN al que se ha desnudado de todos los dinucleótidos CpG, e incluye un promotor que ha sido optimizado (Human Elongation Factor 1 $\alpha$ ) para aumentar la duración de la expresión. En ratones, se puede conseguir una expresión duradera de más de un mes con una dosis única de este producto (19).

## ¿CÓMO EVALUAMOS EL ÉXITO?

Hasta hace poco tiempo, el criterio más importante de valoración clínica de los ensayos clínicos en la FQ ha sido la espirometría, y en particular el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>). Sin embargo, el lento

declive anual (alrededor de 1% por año) del FEV<sub>1</sub> significa que, para que tengan una potencia adecuada, los estudios precisan de un elevado número de pacientes con el fin de que se pueda detectar un cambio en la tasa de disminución de dicho parámetro (20). Además, el FEV<sub>1</sub> carece de sensibilidad para detectar la enfermedad pulmonar estructural de la FQ en sus estadios iniciales (21,22). Resulta imperativo, por lo tanto, identificar los biomarcadores más apropiados para los ensayos clínicos de la terapia génica en la FQ y seleccionar a los pacientes en los que posiblemente se puede detectar la eficacia clínica.

Aunque el pulmón es el objetivo principal, la nariz ha ganado un papel importante en la evaluación de la evidencia molecular y funcional de la transferencia de genes en los ensayos clínicos de estadio inicial en las terapias que se dirigen al defecto molecular subyacente. La diferencia de potencial (DP) transepitelial nasal se han convertido en un adecuado sistema para medir los resultados que evalúan la corrección funcional de *CFTR*. El defecto de transporte iónico subyacente en la FQ significa que la DP transepitelial del epitelio respiratorio en enfermos con FQ es mayor (más negativa) que en controles normales. Las determinaciones previas y posteriores a la terapia génica pueden detectar cualquier normalización de los valores como resultado de una expresión de *novus* de *CFTR*. Estas determinaciones pueden informarnos también sobre la duración de la expresión. Debido al desafío técnico y a la facilidad de acceso al epitelio nasal, cada vez se realizan menos determinaciones de DP de las vías aéreas inferiores. No obstante, previamente se ha demostrado que tras una dosis nebulizada única de terapia génica se produce una restauración del 25% hacia la normalidad de los valores eléctricos en el defecto de transporte iónico (cloro) subyacente básico en el pulmón (15), aunque no se conoce la correlación entre el grado de normalización eléctrica y el resultado clínico.

Nuevos modelos animales, incluyendo el modelo de cerdo con FQ (23), pueden presentar una oportunidad nueva de investigar la terapia génica *in vivo*. Por ejemplo, se conoce que la historia natural de estos cerdos es desarrollar enfermedad pulmonar (24) y, por lo tanto, existe potencial para investigar el efecto de la terapia génica con este modelo en fases iniciales de la vida.

## ENSAYOS CLÍNICOS DE TERAPIA GÉNICA EN LA FQ

Desde principios de los años 90, se han realizado alrededor de 25 ensayos clínicos de fase 1 sobre terapia génica. Estos ensayos se han llevado a cabo en gran medida para evaluar la seguridad y la viabilidad de los estudios moleculares o funcionales acerca de la transferencia de genes y su expresión en el huésped. Las pruebas moleculares (p. ej. de ARNm *CFTR*) y electrofisiológicas (p. ej. determinaciones de la DP de las vías aéreas) para evaluar la transferencia del gen *CFTR* y su función, han reportado éxitos variables en los distintos ensayos clínicos, tanto en los enfoques virales como en los no virales.

Además de confirmar que la transferencia del gen *CFTR* puede ser evaluada mediante pruebas moleculares o electrofisiológicas, las cuestiones generales que han aparecido a partir de los ensayos clínicos hasta la fecha incluyen una reducción de la expresión génica tras dosis subsiguientes de material genético mediante vectores virales y la constancia de que tanto los abordajes viral como no viral pueden inducir una respuesta inflamatoria. Pocos estudios han investigado los criterios de valoración clínicos, y en los que se han incluido dichos criterios han sido, en gran parte, en los que no se ha obtenido la potencia suficiente para establecerlos (diseñados sobre todo para evaluar la seguridad). En estudios con vectores virales (VAA) y no virales (liposomas catiónicos) se ha comunicado una reducción de los marcadores inflamatorios en el esputo (15,25). En un ensayo de terapia génica con un vector VAA se comunicó una leve mejoría, pero significativa, de la función pulmonar, aunque no se confirmó en un ensayo posterior de mayor tamaño (25,26).

Para que un producto de terapia génica para la FQ pueda convertirse en una opción clínicamente viable, debe cumplir con varios requisitos que se resumen en la Tabla 1.

**Tabla 1** Consideraciones importantes de la terapia génica pulmonar en la FQ

Eficacia clínica demostrada con determinaciones de variables apropiadas
Eficacia clínica mantenida con la administración repetida
Perfil aceptable de efectos secundarios
Cargas del tratamiento: hospital frente a domicilio familiar, método y equipos de aerosolización, duración y frecuencia de la administración
Población objetivo adecuada: enfermedad pulmonar precoz frente a establecida

El desafío actual de los ensayos clínicos de terapia génica para la FQ es demostrar la eficacia clínica. Para satisfacer esta necesidad, en 2001 se fundó el *United Kingdom CF Gene Therapy Consortium*. Este representa una colaboración entre científicos y médicos de tres universidades del Reino Unido: la Universidad de Edimburgo, el *Imperial College*, y la Universidad de Oxford. Su objetivo es trabajar hacia una terapia génica para la FQ que obtenga un beneficio clínico detectable. El trabajo del Consorcio abarca todo el espectro, desde el desarrollo preclínico a los ensayos clínicos.

El programa clínico del Consorcio incluye un estudio observacional longitudinal (no intervencionista), un ensayo clínico de terapia génica de dosis única para la FQ ("Piloto"), y los preparativos para un ensayo controlado aleatorizado de dosis múltiples de terapia génica para la FQ. Este programa utiliza vectores de terapia génica no virales (vector liposómico). Para llevar adelante la terapia génica hasta su evaluación actual en enfermos adultos con FQ, tuvo lugar un extenso desarrollo preclínico con objeto de evaluar y mejorar sus características comparando los vectores utilizados con otros candidatos viables. El estudio "piloto" es una evaluación de la seguridad y la expresión del gen en respuesta a una dosis única del ADN plasmídico y del complejo lipídico. Se está evaluando, dentro del programa del Consorcio, un ensayo controlado aleatorizado de dosis múltiple de terapia génica que se planea iniciar tras el estudio "piloto" y tras la conclusión de las pruebas preclínicas toxicológicas de dosis múltiples. En <http://www.cfgenetherapy.org.uk>. se encuentra información adicional sobre el programa clínico del *UK CF Gene Therapy Consortium*.


## TERAPIA GÉNICA PARA LA FQ EN EL SER HUMANO: OPORTUNIDAD Y REALIDAD

El término "terapia génica" es considerado a menudo por la comunidad general y los medios de comunicación como que hace referencia a agentes que *curan* una enfermedad genética. Aunque en ciertas enfermedades se puede considerar la terapia génica en tal aspecto, actualmente en la FQ es un objetivo más real que se trate de una terapia que modifica la progresión de la enfermedad existente más que curarla. Además, como enfermedad multisistémica, la terapia génica dirigida al pulmón no tendría impacto en la morbilidad causada por los demás órganos afectados. La evaluación clínica inicial en los ensayos clínicos de terapia génica en la FQ se realiza en pacientes con enfermedad pulmonar preexistente. El daño pulmonar crónico "irreversible" es poco probable que se altere por la administración de terapia génica para la FQ; más bien existe una oportunidad para un ensayo clínico que detecte una mejoría global en la situación respiratoria o una reducción en la tasa de declive posterior y de progresión de la morbilidad.

En muchos países de todo el mundo donde la FQ es prevalente, los programas nacionales de cribado en recién nacidos demuestran que ahora es probable que el diagnóstico de FQ se realice en las primeras semanas de vida. En los estadios iniciales de la FQ, conseguir administrar la terapia génica mediante nebulización podría ser relativamente sencillo, pero detectar si esto tiene impacto sobre la morbilidad dentro de los plazos de un ensayo clínico puede tener limitaciones debido a que estos lactantes presentan una situación respiratoria normal preexistente. Mientras que el tratamiento temprano podría ser posiblemente eficaz, no existe actualmente una "buena" forma de predecir (o medir) sus resultados en dichos sujetos. Además, en la FQ en la que la evolución esperada de la enfermedad para un determinado sujeto no se puede predecir a una edad tan temprana, debe recordarse que cualquier agente terapéutico nuevo conlleva posibles riesgos así como beneficios. Los desafíos para identificar una población clínica apropiada para los ensayos clínicos de terapia génica de la FQ se resumen en la Figura 1.



FIGURA 1

Administración		Medida de los resultados	
			
Lactantes y niños pequeños		Niños mayores y adultos	
Posibles ventajas	Facilidad de administración y acceso a la superficie de las vías aéreas	Posibles ventajas	Oportunidad de medir la eficacia a corto-medio plazo debido a la situación respiratoria anormal al inicio del tratamiento
	Capacidad de "prevenir" o reducir la enfermedad de las vías aéreas		Los sujetos pueden proporcionar su consentimiento para la participación en ensayos clínicos
Posibles desventajas	Dificultad de medir la eficacia a medio y corto plazo	Posibles desventajas	Barreras físicas para la administración eficaz, p. ej., secreciones en las vías aéreas
	Ética de un tratamiento nuevo con riesgos desconocidos cuando la evolución esperada en un sujeto es desconocida		Resultados aparentemente negativos debido a barreras físicas y patología irreversible que pueden llevar a rechazar una terapia novedosa

Retos que supone la identificación de una población de pacientes adecuada para los ensayos clínicos de terapia génica para la FQ.

## CONCLUSIONES

La terapia génica de la FQ ha seguido un camino largo y sinuoso desde el descubrimiento del gen *CFTR* hace ya más de dos décadas, y aún ha de demostrarse su potencial clínico. No obstante, en el Reino Unido está realizándose un programa activo que está evaluando la eficacia clínica de un agente para terapia génica que consiste en un vector optimizado de ADN plasmídico/liposoma. Simultáneamente, también ha habido algunos recientes avances apasionantes en la tecnología de vectores y ADN, tanto en la utilización de vectores virales como no virales que aún se deben evaluar en el ser humano. Un desarrollo preclínico sofisticado de nuevos agentes para la terapia génica en combinación con una minuciosa selección de enfermos y definición de medidas adecuadas para evaluar resultados en los ensayos clínicos de terapia genoliposómica crearán una mejor oportunidad para evaluar el beneficio clínico.

(Texto traducido del original)

## BIBLIOGRAFÍA

1. Koshland DE Jr. The cystic fibrosis gene story. *Science*. 1989;245(4922):1029.
2. Alton EW, Middleton PG, Caplen NJ, Smith SN, Steel DM, Munkonge FM, et al. Non-invasive liposome-mediated gene delivery can correct the ion transport defect in cystic fibrosis mutant mice. *Nat Genet*. 1993;5(2):135-42.
3. Drumm ML, Pope HA, Cliff WH, Rommens JM, Marvin SA, Tsui LC, et al. Correction of the cystic fibrosis defect in vitro by retrovirus-mediated gene transfer. *Cell*. 1990;62(6):1227-33.
4. Engelhardt JF, Yankaskas JR, Ernst SA, Yang Y, Marino CR, Boucher RC, et al. Submucosal glands are the predominant site of CFTR expression in the human bronchus. *Nat Genet*. 1992;2(3):240-8.
5. Halbert CL, Standaert TA, Aitken ML, Alexander IE, Russell DW, Miller AD. Transduction by adeno-associated virus vectors in the rabbit airway: efficiency, persistence, and readministration. *J Virol*. 1997;71(8):5932-41.
6. Crook K, McLachlan G, Stevenson BJ, Porteous DJ. Plasmid DNA molecules complexed with cationic liposomes are protected from degradation by nucleases and shearing by aerosolisation. *Gene Ther*. 1996;3(9):834-9.
7. Johnson LG, Olsen JC, Sarkadi B, Moore KL, Swanstrom R, Boucher RC. Efficiency of gene transfer for restoration of normal airway epithelial function in cystic fibrosis. *Nat Genet*. 1992;2(1):21-5.
8. Johnson LG, Boyles SE, Wilson J, Boucher RC. Normalization of raised sodium absorption and raised calcium-mediated chloride secretion by adenovirus-mediated expression of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in primary human cystic fibrosis airway epithelial cells. *J Clin Invest*. 1995;95(3):1377-82.
9. Accurso FJ, Rowe SM, Clancy JP, Boyle MP, Dunitz JM, Durie PR, et al. Effect of VX-770 in persons with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation. *N Engl J Med*. 2010;363(21):1991-2003.
10. Zabner J, Couture LA, Gregory RJ, Graham SM, Smith AE, Welsh MJ. Adenovirus-mediated gene transfer transiently corrects the chloride transport defect in nasal epithelia of patients with cystic fibrosis. *Cell*. 1993;75(2):207-16.

11. Walters RW, Grunst T, Bergelson JM, Finberg RW, Welsh MJ, Zabner J. Basolateral localization of fiber receptors limits adenovirus infection from the apical surface of airway epithelia. *J Biol Chem.* 1999;274(15):10219-26.
12. Song Y, Lou HH, Boyer JL, Limberis MP, Vandenberghe LH, Hackett NR, et al. Functional cystic fibrosis transmembrane conductance regulator expression in cystic fibrosis airway epithelial cells by AAV6.2-mediated segmental trans-splicing. *Hum Gene Ther.* 2009;20(3):267-81.
13. Mitomo K, Griesenbach U, Inoue M, Somerton L, Meng C, Akiba E, et al. Toward gene therapy for cystic fibrosis using a lentivirus pseudotyped with Sendai virus envelopes. *Mol Ther.* 2010;18(6):1173-82.
14. Hyde SC, Southern KW, Gileadi U, Fitzjohn EM, Mofford KA, Waddell BE, et al. Repeat administration of DNA/liposomes to the nasal epithelium of patients with cystic fibrosis. *Gene Ther.* 2000;7(13):1156-65.
15. Alton EW, Stern M, Farley R, Jaffe A, Chadwick SL, Phillips J, et al. Cationic lipid-mediated CFTR gene transfer to the lungs and nose of patients with cystic fibrosis: a double-blind placebo-controlled trial. *Lancet.* 1999;353(9157):947-54.
16. Pringle IA, Hyde SC, Gill DR. Non-viral vectors in cystic fibrosis gene therapy: recent developments and future prospects. *Expert Opin Biol Ther.* 2009;9(8):991-1003.
17. Schwartz DA, Quinn TJ, Thorne PS, Sayeed S, Yi AK, Krieg AM. CpG motifs in bacterial DNA cause inflammation in the lower respiratory tract. *J Clin Invest.* 1997;100(1):68-73.
18. Yew NS, Zhao H, Wu IH, Song A, Tousignant JD, Przybylska M, et al. Reduced inflammatory response to plasmid DNA vectors by elimination and inhibition of immunostimulatory CpG motifs. *Mol Ther.* 2000;1(3):255-62.
19. Hyde SC, Pringle IA, Abdullah S, Lawton AE, Davies LA, Varathalingam A, et al. CpG-free plasmids confer reduced inflammation and sustained pulmonary gene expression. *Nat Biotechnol.* 2008;26(5):549-51.
20. Davis PB, Byard PJ, Konstan MW. Identifying treatments that halt progression of pulmonary disease in cystic fibrosis. *Pediatr Res.* 1997;41(2):161-5.
21. Gustafsson PM, Aurora P, Lindblad A. Evaluation of ventilation maldistribution as an early indicator of lung disease in children with cystic fibrosis. *Eur Respir J.* 2003;22(6):972-9.
22. Horsley AR, Gustafsson PM, Macleod KA, Saunders C, Greening AP, Porteous DJ, et al. Lung clearance index is a sensitive, repeatable and practical measure of airways disease in adults with cystic fibrosis. *Thorax.* 2008;63(2):135-40.
23. Welsh MJ, Rogers CS, Stoltz DA, Meyerholz DK, Prather RS. Development of a porcine model of cystic fibrosis. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2009;120:149-62.
24. Stoltz DA, Meyerholz DK, Pezzulo AA, Ramachandran S, Rogan MP, Davis GJ, et al. Cystic fibrosis pigs develop lung disease and exhibit defective bacterial eradication at birth. *Sci Transl Med.* 2010;2(29):29ra31.
25. Moss RB, Rodman D, Spencer LT, Aitken ML, Zeitlin PL, Waltz D, et al. Repeated adeno-associated virus serotype 2 aerosol-mediated cystic fibrosis transmembrane regulator gene transfer to the lungs of patients with cystic fibrosis: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Chest.* 2004;125(2):509-21.
26. Moss RB, Milla C, Colombo J, Accurso F, Zeitlin PL, Clancy JP, et al. Repeated aerosolized AAV-CFTR for treatment of cystic fibrosis: a randomized placebo-controlled phase 2B trial. *Hum Gene Ther.* 2007;18(8):726-32.



## Capítulo 35

# TERAPIA PROTEICA

### Margarida D Amaral

Dept Chemistry and Biochemistry, Faculty of Sciences, University of Lisboa  
Centre of Human Genetics, National Institute of Health, Lisboa, Portugal

### RESUMEN

Recientemente han aparecido varios compuestos nuevos que están constituyendo pistas prometedoras para el desarrollo de fármacos efectivos contra el defecto básico de la Fibrosis Quística (FQ), y estas primeras terapias racionales contra la FQ que dependen de la comprensión del defecto básico han comenzado a tener impacto en el ámbito clínico.

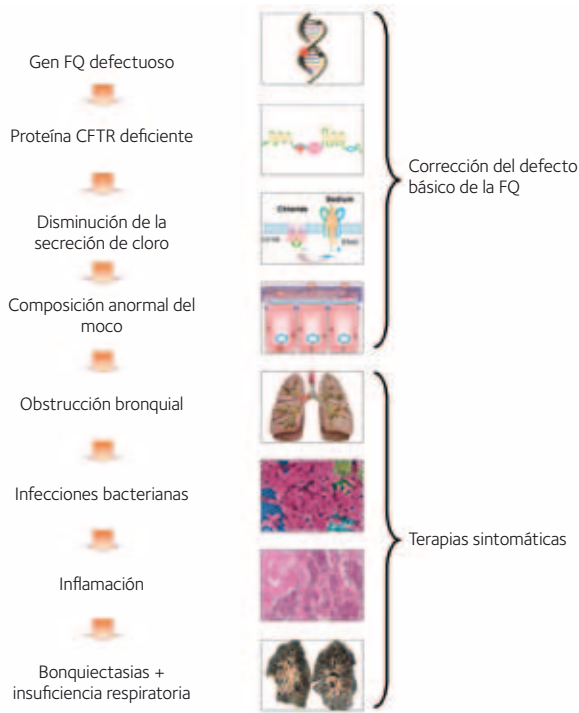
La mayoría de los esfuerzos realizados se centran en la corrección de la mutación F508del (que se produce en aproximadamente el 90% de los pacientes con FQ), que origina la retención intracelular de CFTR impidiendo que alcance la membrana celular, donde normalmente funciona como un canal de Cl<sup>-</sup> estimulado por AMPc. En algunas poblaciones se encuentra también una alta prevalencia de mutaciones diferentes a la F508del y, por lo tanto, están apareciendo varias estrategias adicionales para tratar estas mutaciones menos frecuentes agrupándolas por clases funcionales.

En este capítulo se revisan brevemente algunos de estos enfoques terapéuticos racionales, incluyendo el enfoque “específico de mutación”, que se centra en restaurar la mutación más prevalente (F508del). También se comentan los enfoques terapéuticos “de derivación” que se centran en mejorar el transporte iónico epitelial mediante otros abordajes sobre la regulación de la conductancia (diferentes a CFTR), así como el estado actual de la terapia génica.

### INTRODUCCIÓN

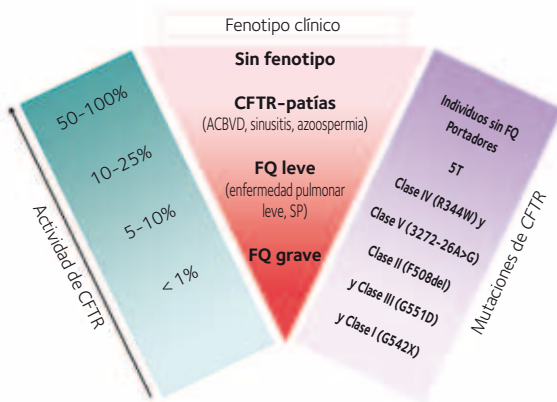
La FQ está producida por mutaciones en el gen que codifica la proteína reguladora de conductancia transmembrana (*CF transmembrane conductance regulator, CFTR*), un canal de cloro (Cl<sup>-</sup>) que se expresa en la membrana apical de glándulas o epitelios de recubrimiento de los órganos más importantes del cuerpo. Así, la FQ lleva a cambios patológicos en la mayoría de los órganos que expresan la CFTR, como senos paranasales, páncreas, hígado, intestino, glándulas sudoríparas y aparato reproductor masculino (1). No obstante, la FQ está dominada por la patología pulmonar, que constituye la causa principal de morbilidad y mortalidad. La falta de expresión de *CFTR* en las glándulas submucosas y en las vías aéreas distales conduce a la obstrucción de las últimas por secreciones persistentes espesas, que dificultan el aclaramiento mucociliar. Debido a este moco espeso (“mucoviscidosis”), el pulmón de la FQ es un terreno propicio para infecciones crónicas, dominadas por *Pseudomonas aeruginosa*. Hace unos 40 años, esta enfermedad era considerada inevitablemente mortal en la primera década de la vida, pero actualmente la supervivencia ha mejorado más allá de la segunda década (aproximadamente 25 años en Europa) (2).

FIGURA 1



Reproducido de Trends in Pharmacological Science, Vol. 28, Amaral MD & Kunzelmann K. Molecular targeting of CFTR as a therapeutic approach to cystic fibrosis. Copyright (2007), con permiso de Elsevier.

FIGURA 2



ACBVD = agenesia congénita bilateral de vasos deferentes.  
SP = suficiencia pancreática.

A pesar del hecho de que hasta ahora las aproximadamente 1.900 mutaciones de *CFTR* comunicadas (3) han superado en número la cifra de aminoácidos de la cadena polipeptídica de CFTR (1.480), la mutación más frecuente sigue siendo F508del (una delección de 3 nucleótidos que produce la pérdida de fenilalanina en la posición 508). Esta mutación representa por sí sola aproximadamente el 70% de los cromosomas de FQ en todo el mundo, se presenta en aproximadamente un 90% de los enfermos con FQ en al menos un alelo (4) y se asocia con un fenotipo clínico grave.

Incuestionablemente, la FQ está producida por mutaciones en el gen que codifica la proteína CFTR, pero realmente es una "cascada de sucesos" (Fig.1) que conduce a la multiplicidad de síntomas de la enfermedad y a la complejidad de fenotipos previamente descritos (5). Los grandes avances en el tratamiento sintomático de los pacientes con FQ son el origen de la mejoría tan significativa que se ha observado en su supervivencia. Sin embargo, para aumentar aún más la expectativa de vida de estos enfermos será necesario tratar la FQ más allá de sus síntomas, es decir, mediante tratamiento etiológico, actuando al inicio de esta cascada corrigiendo el defecto básico restaurando la proteína CFTR, y no actuando más abajo en dicha cascada interviniendo sobre los síntomas

A pesar del conjunto de síntomas que caracteriza a los enfermos con FQ con distintos fenotipos clínicos, existe una amplia variabilidad en la afectación de órganos (6). Hasta ahora, las correlaciones genotipo de *CFTR*/manifestaciones clínicas están casi restringidas a los síntomas gastrointestinales (7). No obstante, los pacientes con FQ con manifestaciones clínicas leves y baja mortalidad se asocian a diferentes subgrupos genéticos (8) (Fig. 2). Además, recientemente se ha sugerido que el porcentaje de CFTR activa (frente a controles sin FQ) es el determinante principal de la gravedad de las manifestaciones clínicas (Fig. 2), y que se evitarían los síntomas principales de la FQ, si se consiguiese mediante el tratamiento un umbral de actividad de CFTR del 10% (9).

Puesto que las diferencias en los fenotipos clínicos han mostrado una buena correlación con la clasificación funcional de los genotipos de *CFTR* (8), se han agrupado las mutaciones en clases funcionales para facilitar la emisión del pronóstico de la enfermedad. Últimamente, se ha sugerido que la clasificación de los genotipos de *CFTR* en esas clases serían un buen punto de partida para un enfoque terapéutico "específico de la mutación" (5) (Fig. 3).

La incidencia de la mutación F508del varía ampliamente entre los enfermos con FQ en las diferentes regiones geográficas, por ejemplo, desde un 82% en Dinamarca hasta el 32% que portan esta mutación en Turquía (10). Puesto que esto es así, estará muy justificada también la búsqueda de enfoques curativos para los pacientes con FQ que portan mutaciones diferentes a la F508del, un enfoque “de medicina personalizada”. Pero el proceso de encontrar un fármaco nuevo aún consume demasiado esfuerzo (por no mencionar tiempo y costes) para que pueda ser aplicado a cada mutación individualmente. En cambio, también con objetivos terapéuticos se ha adaptado la clasificación funcional de las mutaciones ya mencionada para tratamiento de las mutaciones de *CFTR* diferentes a la F508del (5). Por lo tanto, en este capítulo revisaremos dichas estrategias con cierto detalle. No obstante, dada su alta prevalencia, está claro que la mayoría de los esfuerzos terapéuticos van destinados a restaurar *CFTR* F508del. Por este motivo, llevaremos a cabo una revisión con más detalle de las terapias específicas para esta mutación.

Debido a que *CFTR* influye en la actividad de varios productos de otros genes, incluyendo las proteínas que actúan también en el transporte de otros iones, la ausencia de *CFTR* en la FQ también lleva a la disfunción de esos otros iones. Ejemplos de ello incluyen el canal epitelial de  $\text{Na}^+$  (ENaC), que es hiperactivo en el epitelio de la FQ, lo que conduce a una deshidratación persistente del líquido de superficie de la vía aérea (LSVA). Esas otras proteínas son modificadores potenciales del fenotipo clínico de la FQ y pueden ayudar a explicar las diferencias sustanciales en la gravedad entre pacientes con las mismas mutaciones de *CFTR*. Además, algunas pueden potencialmente ser manipuladas para el beneficio de los pacientes mediante las denominadas “estrategias de derivación” (5), que también se comentan aquí.

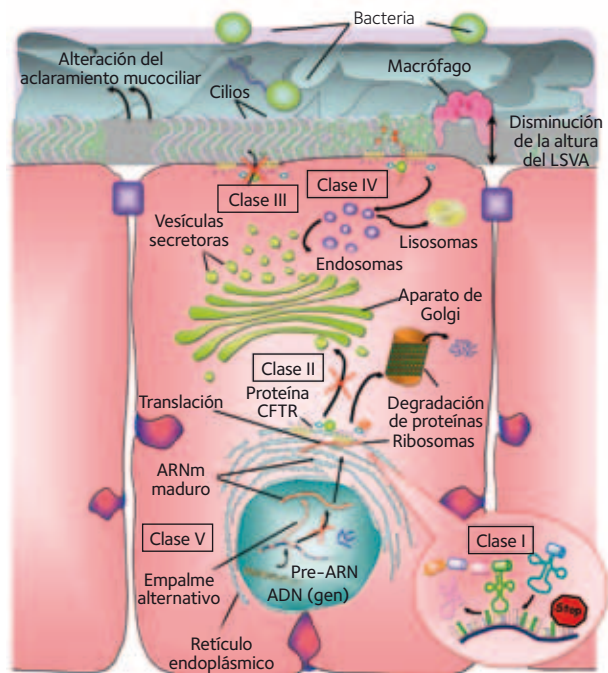
## TERAPIA ESPECÍFICA DE MUTACIÓN

Aunque en última instancia todas las mutaciones de *CFTR* que originan FQ producen la pérdida o alteración de la función de *CFTR* en los epitelios de los pacientes con esta enfermedad, lo hacen a través de diferentes alteraciones moleculares y celulares. No obstante, ante esta variedad de defectos de genes/proteínas, se han agrupado clásicamente los *CFTR* mutados en clases funcionales (11,12). Los mutados con la misma clase funcional pueden corregirse potencialmente mediante la misma estrategia de restauración. Este enfoque terapéutico se denomina terapia “específica de mutación” (5,13).

Con el fin de aplicar dicha estrategia, las mutaciones de *CFTR* se clasifican en cinco categorías funcionales esenciales (11,12) (Fig. 3):

- **Mutaciones de clase I**, que impiden la producción de la proteína, siendo con frecuencia mutaciones sin sentido (p.ej. R1162X); es decir, generan codones de detención prematura que habitualmente conducen a la degradación de los respectivos ARNm.
- **Mutaciones de clase II** (en las que se incluye la F508del), que producen retención intracelular de la proteína mutada y su consiguiente degradación evitando de este modo que alcance la superficie celular.

FIGURA 3



Adaptado de Trends in Pharmacological Science, Vol. 28, Amaral MD & Kunzelmann K. Molecular targeting of *CFTR* as a therapeutic approach to cystic fibrosis. Páginas 334-341, Copyright (2007), con permiso de Elsevier.

- **Mutaciones de clase III** (p.ej., G551D), que permiten que la proteína circule hasta la superficie celular pero produce alteración en la apertura del canal de CFTR (*gating*).
- **Mutaciones de clase IV**, que producen una reducción sustancial en el flujo de iones  $\text{Cl}^-$  que penetran a través del canal CFTR (p.ej. R334W).
- **Mutaciones de clase V** (incluyendo mutaciones de empalme alternativo, p.ej. 3272-26A>G), que aún permiten algo de síntesis de CFTR ARNm y proteína CFTR normales, pero a niveles dramáticamente reducidos debido a la mayor producción de CFTR ARNm de empalme aberrante.

Las mutaciones de clase IV y V, aunque permiten transporte residual de  $\text{Cl}^-$  mediado por CFTR, se asocian generalmente con fenotipos clínicos más leves.

Actualmente se encuentran en fase experimental, o ya han progresado al entorno clínico, diversas estrategias terapéuticas que adoptan este enfoque “específico de mutación” para corregir el defecto básico en la FQ (5). Ejemplos de ellas incluyen:

- **Clase I:** se ha descrito que los antibióticos aminoglucósidos suprimen los codones de terminación prematura permitiendo la incorporación de un aminoácido, y dejando así que continúe la síntesis de proteínas hasta su finalización. Ejemplos incluyen los ensayos clínicos realizados en enfermos con FQ con mutaciones de parada (es decir, G542X o W1282X) mediante una corrección inducida por gentamicina (14), aunque otro ensayo clínico no consiguió demostrar eficacia (15), lo que sugiere que esta corrección puede ser específica de mutación; o Ataluren (anteriormente PTC-124) (16,17), todavía sujeto a discusión (18), especialmente después de que se interrumpiesen los estudios clínicos en distrofia muscular de Duchenne (19).
- **Clase II:** se ha descrito que chaperones químicos, moleculares o farmacológicos, por lo general denominados “correctores”, estabilizan la estructura proteica y promueven el plegamiento, permitiendo la expresión en superficie de las proteínas mutadas. Es esperable que dichas moléculas pequeñas simulen la acción de los chaperones moleculares, que dentro de la célula viva ayudan a las proteínas “clientes” a adquirir su conformación nativa (20). Recientemente, un compuesto corrector denominado VX-809 (Vertex Pharmaceuticals Inc, San Diego, CA) ha superado con éxito la fase II del ensayo clínico para pacientes F508del del homocigotos (21). Se espera la aparición de más compuestos de este tipo, de diversas compañías, que impactarán el entorno clínico muy pronto.
- **Clase III:** se ha demostrado que activadores de CFTR, como las alixantinas (CPX) y el flavonoide genisteína, han superado los defectos en la apertura y cierre del canal CFTR, actuando de este modo como “potenciadores”. CFTR -F508del es también una mutación de clase III, ya que los canales de membrana de esta mutación muestran igualmente una alteración de la apertura y cierre y, por lo tanto, una reducción de la actividad del canal. Recientemente, la *US Cystic Fibrosis Foundation* ha anunciado el éxito de los ensayos clínicos en fase IIb con VX-770 (también de Vertex), un fármaco potenciador utilizado por vía oral que estimula la apertura de los canales CFTR mutados con un defecto de *gating*, en enfermos con FQ que portan la mutación G551D (22).
- **Clase IV:** se puede conseguir una compensación de la reducción de la conductancia en estas mutaciones mediante el incremento de la expresión global en la superficie celular a través de la promoción de la circulación con correctores y/o mediante un aumento de la estimulación de los canales existentes con potenciadores (tales como el VX-770).
- **Clase V:** se ha demostrado que factores de empalme que promueven la inclusión de exones normales o factores que facilitan el salto de exones anormales aumentan los niveles de transcritos correctamente empalmados *in vitro*. Mientras que este tipo de corrección está todavía demasiado lejos de la clínica, también pueden ser útiles los potenciadores, puesto que aumentan la actividad de CFTR normal que ya está presente en la superficie de la célula en este tipo de mutaciones.

Sin embargo, como se ha mencionado previamente, la aplicación de la estrategia específica para mutaciones en el ámbito clínico tiene sus problemas, sin importar lo atractiva que pueda ser. De hecho, a pesar de producir las mismas consecuencias a nivel celular, un grupo de mutaciones *CFTR* de la misma clase funcional puede responder de forma diferente a un compuesto determinado. Por ejemplo, se ha demostrado que los bis-aminometil-bitiazoles corrigen F508del-*CFTR* en el epitelio bronquial humano, pero no lo hacen en la mutación P574H-*CFTR* sensible a la temperatura (23).

## UN OBJETIVO PRINCIPAL: TRATAR F508del-*CFTR*

Dada su alta incidencia, la mayoría de los esfuerzos en investigación se dirigen a comprender los defectos moleculares y celulares asociados con la mutación F508del, para identificar y corregir el defecto celular que provoca.

El defecto principal producido por F508del sobre la proteína *CFTR* es a nivel de su localización intracelular (24, 25). Efectivamente, la proteína F508del *CFTR* no consigue circular hasta la membrana plasmática, siendo en su mayoría retenida y degradada en el retículo endoplásmico (RE). La retención en el RE se produce por un fracaso en la adquisición de la conformación nativa (plegada) de la proteína mutada, siendo esta forma anormal con un plegamiento incorrecto reconocida por el control de calidad del RE (CCRE) que la envía para degradación a través de la vía ubiquitina (Ub)-proteosoma (9). Muchos grupos se han centrado en identificar a los participantes clave del CCRE que desechan la mayor parte de la F508del *CFTR*. Según nuestro modelo de trabajo del CCRE, diversos puntos de control secuenciales que involucran distintos mecanismos proteómicos (sobre todo chaperones) evalúan el estado de plegamiento de proteínas recién sintetizadas que participan en la vía secretora (26, 27).

No obstante, superar esta retención intracelular de *CFTR*-F508del tendría un gran valor terapéutico, ya que esta proteína mutada aún es funcional, aunque a solo aproximadamente el 20% de la *CFTR* normal (28,29), como se puede ver después de su manipulación para que alcance la membrana celular, por ejemplo, mediante la incubación de las células a baja temperatura (30).

Para corregir los diferentes defectos asociados a *CFTR*-F508del, se están investigando dos tipos recientes y prometedores de pequeñas moléculas terapéuticas: las que liberan del defecto de circulación, que se denominan "correctores", y las que dominan/incrementan la actividad del canal defectuoso del Cl<sup>-</sup>, denominadas "potenciadores" (5,13). Estas han sido recientemente discutidas en otro lugar de manera exhaustiva, por lo que aquí solo se mencionan a modo de ejemplo.

Recientemente, se han revisado otras estrategias potencialmente interesantes, que no vamos a comentar, como aquellas que intentan imitar o antagonizar los efectos de los chaperones moleculares (20), o adaptar la homeostasis de todo el proteoma celular, denominada "proteostasis", mediante la manipulación de los mecanismos de los chaperones que mantienen la morfología plegada del proteoma para la corrección de la patología (31). Un interesante enfoque de "desplazamiento de chaperón" ha demostrado liberar la *CFTR*-F508del a la membrana celular saturando, a nivel molecular, ciertos chaperones del CCRE mediante el uso de partes (desplegadas) de *CFTR* como "señuelo" (32).

Evidentemente, estos compuestos liberadores de F508del también pueden servir para conseguir la corrección de las otras aproximadamente 1.900 mutaciones *CFTR* conocidas que producen la enfermedad, pero no necesariamente, y son esperables diferentes resultados de los efectos de un compuesto determinado sobre variantes de la proteína *CFTR* que son codificadas por diferentes mutaciones. De hecho, a pesar de la elegancia del concepto de subdividir la "terapia proteica" en "terapias específicas para la mutación", el número tan alto de alteraciones del gen *CFTR* y la posibilidad de que cada mutación pueda tener sus particularidades hace que esta siga siendo una tarea ardua.



## ¿PODEMOS “ELUDIR” CFTR?

Otro enfoque que es completamente diferente de los anteriores, puesto que es independiente del defecto del gen *CFTR* primario, es el denominado enfoque “de derivación”, que se basa en la corrección de los defectos de transporte de iones que se producen en la FQ (5). En realidad, además de la alteración de la secreción de  $\text{Cl}^-$  dependiente del AMPc, se sabe que las vías aéreas de la FQ también muestran una mayor absorción de sodio ( $\text{Na}^+$ ) mediante el ENaC que a su vez se ha postulado que conduce a una hiperabsorción de líquido y electrolitos por la superficie epitelial y origina la contracción isotónica del LSVA (33). Por otra parte, se ha implicado CFTR en la regulación directa del ENaC y de muchos más transportadores de iones, siendo así realmente un regulador de la conductancia (34). El enfoque de “eludir” CFTR propone corregir esos otros defectos de transporte de iones independientemente de CFTR, por ejemplo, inhibiendo el ENaC (5). De forma alternativa, también propugna que la falta de CFTR funcional puede solventarse mediante la activación de otros canales de  $\text{Cl}^-$  diferentes a CFTR, al menos en las vías aéreas (5). Actualmente, la estrategia más prometedora es estimular los receptores purinérgicos activados por ATP mediante nucleótidos sintéticos que son más estables que el ATP, como INS365, o mediante compuestos como denufosal. Este último tiene la ventaja de que estimula los canales de conductancia de  $\text{Cl}^-$  activados por calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) (CaCC) y también inhibe el ENaC, atenuando de este modo la excesiva absorción de  $\text{Na}^+$  y la deshidratación del LSVA (5). Sin embargo, denufosal ya ha pasado previamente por la fase 3 de ensayos clínicos (35), pero los resultados no apoyaron el paso a la fase 4/ámbito clínico.

De forma similar al enfoque de derivación que ignora el defecto básico de CFTR, otras estrategias terapéuticas recientes se han centrado en la corrección de otros defectos no dependientes de CFTR. Un ejemplo es la acumulación dependiente de la edad de ceramida, descrita como debida a un aumento de la actividad de la esfingomielinasa pH-dependiente (36). Esta exagerada función enzimática que escinde un exceso de esfingomielina a ceramida fue observada en el tracto respiratorio de ratones CFTR<sup>-/-</sup> no infectados, produciendo inflamación pulmonar y la muerte de las células epiteliales respiratorias (36). A pesar de que existe controversia sobre si tales defectos son primarios en la cascada de la patogénesis de la FQ, el tratamiento farmacológico de esos ratones con el bloqueante de la esfingomielinasa amitriptilina (un fármaco antidepresivo de uso clínico) normaliza los niveles pulmonares de ceramida y previene otros hallazgos patológicos, como la susceptibilidad a infecciones (36).

Aunque, en principio, restaurar el transporte de  $\text{Cl}^-$  mediado por otros canales debería mejorar clínicamente la FQ, no existe garantía de que esto pueda suceder. De hecho, puesto que se ha visto que CFTR tiene cometidos adicionales más allá de funcionar como un canal de  $\text{Cl}^-$ , puede resultar que esas tareas sean más relevantes para el tratamiento de la FQ que la del transporte de  $\text{Cl}^-$ .

## TERAPIA GÉNICA

Hasta la fecha, la terapia génica no ha conseguido demostrar un beneficio clínico para la FQ tras su administración repetida. No obstante, se ha avanzado bastante con los estudios preclínicos y clínicos que se han realizado, no solo en criterios de valoración para la evaluación de la eficacia (37,38), sino también en el conocimiento clave de la biología básica del epitelio, que es esencial para una mejor comprensión de la fisiopatología de la FQ.

Un problema muy importante de la terapia génica de dosis única conseguida mediante vectores que insertan su transgen *CFTR* en la célula huésped (p.ej. lentivirus) es que las células pierden la expresión de dichos genes extraños tras cierto tiempo, durando únicamente 4-6 semanas. Esto se debe fundamentalmente a que se utiliza una “versión corta” del gen *CFTR* (denominada ADN complementario o ADNc) de únicamente 6 kb frente a las aproximadamente 190 kb del gen *CFTR* genómico completo. La ausencia de regiones intercalares (denominadas intrones) en dichas “versiones cortas del gen” conduce a que los genes intrusos sean silenciados por mecanismos complejos aún no dilucidados completamente. Así, una alternativa convincente sería utilizar estructuras de *CFTR*

de mayor tamaño que, no obstante, debido a sus dimensiones, no podrían ser insertadas con vectores convencionales. Se han insertado cromosomas humanos artificiales (CHA) que contienen la mitad de la secuencia genética de *CFTR* en células de mamíferos mediante bacterias suicidas y se ha mostrado que mantienen la expresión de *CFTR* en más de 50 generaciones de células (39). Posteriormente, se demostró lo mismo con la estructura completa de *CFTR* (40). Aunque aún hay que superar muchas barreras, este enfoque puede mantener aún la promesa de una terapia génica satisfactoria para la FQ.

## NUEVOS RETOS: ¿QUÉ CRITERIOS DE VALORACIÓN SE DEBEN UTILIZAR EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS DE ESTRATEGIAS DE “TERAPIAS PROTEICAS”?

Aunque la supervivencia es la medida de eficacia clínica última (*gold standard* o de referencia) que sería deseable que alcanzara un fármaco para la curación de la FQ, este es un criterio de valoración inviable para su uso en ensayos clínicos. En consecuencia, en la mayoría de las terapias sintomáticas utilizadas en la actualidad en el ámbito clínico se han utilizado medidas de eficacia clínica intermedias, como la tasa de exacerbación respiratoria (p.ej. antibióticos, mucolíticos, etc.).

Por otro lado, se pueden utilizar criterios de valoración alternativos (determinaciones de laboratorio o signos físicos que se espera que pronostiquen la eficacia de la terapia) como sustitutos para los criterios de valoración clínicos en las situaciones en las que no es posible o práctico realizar las medidas directas del efecto clínico. Por ejemplo, se ha utilizado ampliamente en los ensayos clínicos sobre la FQ el volumen espiratorio forzado en 1 segundo ( $FEV_1$ ) dada su establecida relación con la supervivencia (41). Sin embargo, debido a que los tratamientos sintomáticos tienen una eficacia importante, la tasa de disminución del  $FEV_1$  se ha enlentecido en la mayoría de los enfermos con FQ, lo que conduce a preocupaciones sobre la sensibilidad de esta determinación, en particular en niños pequeños o en pacientes con enfermedad pulmonar leve (42,43).

En particular, una forma de abordar la cuestión de la evaluación de la mejoría de la expresión o actividad de *CFTR* mediante las terapias correctoras de *CFTR* es a través de la cuantificación de un parámetro de expresión del gen *CFTR* (biomarcador) de elección en pacientes e individuos sin FQ. Entonces, mediante una buena correlación con criterios de evaluación precisos, estableceríamos un umbral (sea en porcentaje o en valor absoluto) por encima del cual se encontrasen los valores para los individuos sin FQ y por debajo del cual se encontrasen únicamente las mediciones obtenidas para los enfermos con FQ (9). Idealmente, tales valores también se aplicarían como factores pronósticos que se correlacionasen con la gravedad de la enfermedad.

Puesto que actualmente no se ha validado aún ninguno de tales parámetros como criterio de valoración alternativo, lo mejor es utilizar biomarcadores que hayan sido designados para evaluar la presencia y/o función de la proteína *CFTR* (44). Actualmente, existen tres de estos biomarcadores que pueden utilizarse con este objetivo en diferentes órganos: la prueba de cloro en sudor (en la glándula sudorípara), las determinaciones de diferencia de potencial nasal o DPN (en la nariz) y las determinaciones de corriente intestinal o MCI (en biopsias de recto *ex vivo*). De hecho, ya se han usado previamente en ensayos clínicos de compuestos diseñados para corregir el defecto básico en los enfermos con FQ, por ejemplo, moléculas pequeñas (potenciadores y correctores) o terapia génica (14,17,45-47). Hasta hace poco, se han utilizado estos biomarcadores principalmente para confirmar el diagnóstico de FQ (48) con valores que discriminan no solo a personas sin FQ y enfermos con FQ, sino también a los últimos con enfermedad grave y leve. En consecuencia, se piensa que si un determinado compuesto corrige la localización intracelular o la función de la proteína *CFTR*, los valores de estos biomarcadores cambiarán como corresponde.

La disminución en la reabsorción de  $Cl^-$  que se produce en los conductos de las glándulas sudoríparas lleva a un aumento de la concentración del  $Cl^-$  en el sudor de los enfermos con FQ (49,50) constituyendo la base de la prueba diagnóstica realizada desde hace más tiempo, de más fácil ejecución y disponible ampliamente para la

FQ: la “prueba del sudor” (51,52). Dicha prueba contrasta con las técnicas más recientes y sofisticadas de DPN o MCI que aún se encuentran limitadas a Centros que tienen la experiencia requerida. Ambas pruebas proporcionan medidas fisiológicas directas de la actividad del canal iónico a nivel del epitelio nativo, y se realizan *in vivo* y *ex vivo*, respectivamente.

Las determinaciones de DPN ofrecen información del transporte de  $\text{Na}^+$  y de  $\text{Cl}^-$  (53,54) y distinguen el epitelio normal de las vías aéreas del afecto de FQ ya que: la DP resultante de la superficie de la vía aérea es más negativa en la FQ; tras la perfusión del bloqueador del canal ENaC amilorida, la diferencia es también mayor en la FQ; y la creación de un gradiente de  $\text{Cl}^-$  (mediante la perfusión de una solución sin  $\text{Cl}^-$ ) tras la activación de CFTR con isoproterenol produce una DP más negativa en los sujetos sin FQ y tiene un efecto menor o nulo en los pacientes con FQ.

Varios estudios previos con el uso de las determinaciones de la DPN para examinar la relación entre las respuestas secretoras de  $\text{Cl}^-$  en epitelio nativo y las características clínicas de la FQ, ofrecieron resultados contradictorios (55-57). Esto podría deberse en parte a la dificultad en detectar la secreción de  $\text{Cl}^-$  mediada por CFTR en el epitelio nasal que expresa CFTR a niveles bajos en comparación, por ejemplo, con el colon (58). Además, la técnica DPN es bastante incómoda para el paciente e irrealizable en los más jóvenes (< 6 años).

Para realizar la MCI se precisan una biopsia intestinal y un dispositivo especial. En la FQ existe una alteración de la secreción intestinal de  $\text{Cl}^-$ , mientras que no hay cambios en los procesos absortivos e incluso pueden estar aumentados. La respuesta al carbacol consta de dos componentes: una corriente positiva de luz que probablemente está causada por el eflujo apical de potasio, y una corriente negativa de luz, producida por la secreción apical de  $\text{Cl}^-$ . En las medidas del MCI de individuos sanos el componente de eflujo de potasio en reacción al carbacol está enmascarado por el eflujo mucho mayor de  $\text{Cl}^-$ . En la FQ la respuesta es inversa, debido al eflujo apical de potasio ( $\text{K}^+$ ) en ausencia de eflujo de  $\text{Cl}^-$ .

Debería añadirse que para que algunos de estos marcadores puedan elegirse como criterios de valoración alternativos, la cantidad de CFTR necesaria no sería independiente de si el que intentamos corregir fuera un tipo silvestre (wt) o una proteína mutada, puesto que la mayoría de los transportadores mutados, como F508del, también presentan defectos de regulación/apertura-cierre (9).

Además, de entre estos 3 biomarcadores, es esperable que únicamente el MCI tenga potencial para servir como indicador del efecto beneficioso de los correctores de CFTR, ya que es el único que puede realizarse *ex vivo*. Esto es especialmente cierto si el compuesto en investigación es un “corrector puro”, es decir, corrige la localización intracelular de CFTR con la mutación F508del permitiéndole que alcance la membrana plasmática, pero carece de actividad potenciadora (5). De hecho, varias mutaciones de clase II, especialmente CFTR-F508del también presentan defectos importantes del mecanismo de apertura-cierre o *gating* (28,29), es decir, también son mutaciones de clase III. En consecuencia, si el método de evaluación se basa únicamente en el efecto de liberación de la actividad de CFTR, podría infravalorarlo o no detectarlo del todo. Sin embargo, si se prueba la actividad de CFTR realizándose *ex vivo* (p.ej. mediante MCI), se pueden aplicar directamente sobre el tejido extirpado del paciente bajo tratamiento corrector potenciadores potentes (p.ej. genisteína, VX-770) para evaluar la actividad completa de CFTR, y así liberar la proteína mutada de la membrana. Sabiamente, este problema se puede evitar realizando ensayos combinados de correctores con potenciadores (p.ej. de VX-809 y VX-770) en los que eso ya no sería un problema, puesto que el potenciador repara el defecto de clase III (46).

Adicionalmente, de forma alternativa se pueden utilizar otros biomarcadores de la expresión del gen CFTR o en combinación con los tres previos, como el porcentaje de ARNm de CFTR normal (wt) como se ha sugerido previamente (9,59), la cantidad de proteína presente (p.ej. para terapia génica) (60), o mejor, una evaluación cuantitativa de la proteína de localización apical en células epiteliales nativas (61,62).

## CONCLUSIÓN

Concluimos que han aparecido diversos compuestos nuevos que constituyen vías prometedoras para el desarrollo de fármacos efectivos contra el defecto básico de la FQ, de tal forma que ya han comenzado a impactar en el entorno clínico estas terapias racionales basadas en la comprensión de dicho defecto básico. En base a la "fase de desarrollo de fármacos" actual, se espera que aumenten en número muy pronto.

La validación preclínica de esta afluencia de compuestos nuevos en términos de eficacia requiere importantes esfuerzos adicionales, de tal forma que realmente se administren los mejores a los pacientes que están ahora comenzando a demandar participar en los diversos y competitivos ensayos clínicos en perspectiva. En consecuencia, la validación directamente en tejidos humanos *ex vivo* utilizando, por ejemplo, biopsias rectales, se convierte en una opción atractiva para ayudar a resolver dichos problemas, puesto que ya es bastante frecuente que se recojan, en varios centros europeos, estos tejidos para el diagnóstico y pronóstico de la FQ. Además, es indispensable establecer criterios de valoración de respuesta al tratamiento adecuados para evaluar la eficacia de los fármacos y su validación clínica, para lo cual los métodos diagnósticos actuales (determinaciones de  $\text{Cl}^-$  en sudor, diferencia de potencial nasal o evaluación de secreción de  $\text{Cl}^-$  en biopsias rectales) pueden ser extremadamente útiles. Con una acción concertada se puede conseguir aproximadamente el 10% de la actividad normal de CFTR, lo que se considera que sería suficiente para curar la FQ (9).

## AGRADECIMIENTOS

El trabajo en el laboratorio del autor está financiado por becas de investigación en esta área, a saber: PIC/IC/83103/2007, fondos plurianuales de BioFIG del FCT/FEDER (Portugal/Unión Europea) y beca de la Unión Europea TargetScreen2-FP6-2005-LH-7-037365.

(Texto traducido del original)

## BIBLIOGRAFÍA

1. Welsh MJ, Ramsey BW, Accurso FJ, Cutting GR. Cystic Fibrosis. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. The Metabolic Basis of Inherited Disease. 8th. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 5121-88.
2. De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, Taylor C, Cuppens H, Dodge J, et al. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax*. 2006;61(7):627-35.
3. The CFTR Mutation Database. <http://www.sickkids.ca/ca/cftr> 2011 Jun 26.
4. Collins FS. Cystic fibrosis: molecular biology and therapeutic implications. *Science*. 1992;256(5058):774-9.
5. Amaral MD, Kunzelmann K. Molecular targeting of CFTR as a therapeutic approach to cystic fibrosis. *Trends Pharmacol Sci*. 2007;28(7):334-41.
6. Kerem B, Kerem E. The molecular basis for disease variability in cystic fibrosis. *Eur J Hum Genet*. 1996;4(2):65-73.
7. Hirtz S, Gonska T, Seydewitz HH, Thomas J, Greiner P, Kuehr J, et al. CFTR  $\text{Cl}^-$  channel function in native human colon correlates with the genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Gastroenterology*. 2004;127(4):1085-95.
8. McKone EF, Emerson SS, Edwards KL, Aitken ML. Effect of genotype on phenotype and mortality in cystic fibrosis: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2003;361(9370):1671-6.
9. Amaral MD. Processing of CFTR: traversing the cellular maze-how much CFTR needs to go through to avoid cystic fibrosis? *Pediatr Pulmonol*. 2005;39(6):479-91.
10. Bobadilla JL, Macek M, Jr., Fine JP, Farrell PM. Cystic fibrosis: a worldwide analysis of CFTR mutations-correlation with incidence data and application to screening. *Hum Mutat*. 2002;19(6):575-606.
11. Welsh MJ, Smith AE. Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis. *Cell*. 1993;73(7):1251-4.
12. Zielenski J, Tsui LC. Cystic fibrosis: genotypic and phenotypic variations. *Annu Rev Genet*. 1995;29:777-807.
13. Kerem E. Pharmacological induction of CFTR function in patients with cystic fibrosis: mutation-specific therapy. *Pediatr Pulmonol*. 2005;40(3):183-96.
14. Wilschanski M, Yahav Y, Yaacov Y, Blau H, Bentur L, Rivlin J, et al. Gentamicin-induced correction of CFTR function in patients with cystic fibrosis and CFTR stop mutations. *N Engl J Med*. 2003;349(15):1433-41.
15. Clancy JP, Rowe SM, Bebok Z, Aitken ML, Gibson R, Zeitlin P, et al. No detectable improvements in cystic fibrosis transmembrane conductance regulator by nasal aminoglycosides in patients with cystic fibrosis with stop mutations. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2007;37(1):57-66.
16. Du M, Liu X, Welch EM, Hirawat S, Peltz SW, Bedwell DM. PTC124 is an orally bioavailable compound that promotes suppression of the human CFTR-G542X nonsense allele in a CF mouse model. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105(6):2064-9.
17. Kerem E, Hirawat S, Armoni S, Yaakov Y, Shoseyov D, Cohen M, et al. Effectiveness of PTC124 treatment of cystic fibrosis caused by nonsense mutations: a prospective phase II trial. *Lancet*. 2008;372(9640):719-27.
18. Goodier JL, Mayer J. PTC124 for cystic fibrosis. *Lancet*. 2009;373(9673):1426-7.

19. Study of Ataluren (PTC124®) in Nonambulatory Patients With Nonsense-Mutation-Mediated Duchenne/Becker Muscular Dystrophy (nmDMD/BMD). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01009294>. 2010.
20. Amaral MD. Therapy through chaperones: sense or anti-sense? Cystic fibrosis as a model disease. *J Inherit Metab Dis*. 2006;29(2-3):477-87.
21. Results from phase IIa clinical trial of VX-809. <http://www.cff.org>. 2010.
22. Results from phase IIb clinical trial of VX-770. <http://www.cff.org>. 2009.
23. Pedemonte N, Lukacs GL, Du K, Caci E, Zegarra-Moran O, Galiotta LJ, et al. Small-molecule correctors of defective DeltaF508-CFTR cellular processing identified by high-throughput screening. *J Clin Invest* 2005;115(9):2564-71.
24. Cheng SH, Gregory RJ, Marshall J, Paul S, Souza DW, White GA, et al. Defective intracellular transport and processing of CFTR is the molecular basis of most cystic fibrosis. *Cell*. 1990;63(4):827-34.
25. Denning GM, Ostedgaard LS, Welsh MJ. Abnormal localization of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in primary cultures of cystic fibrosis airway epithelia. *J Cell Biol*. 1992;118(3):551-9.
26. Farinha CM, Amaral MD. Most F508del-CFTR is targeted to degradation at an early folding checkpoint and independently of calnexin. *Mol Cell Biol*. 2005;25(12):5242-52.
27. Roxo-Rosa M, Xu Z, Schmidt A, Neto M, Cai Z, Soares CM, et al. Revertant mutants G550E and 4RK rescue cystic fibrosis mutants in the first nucleotide-binding domain of CFTR by different mechanisms. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(47):17891-6.
28. Dalemans W, Barbry P, Champigny G, Jallat S, Dott K, Dreyer D, et al. Altered chloride ion channel kinetics associated with the delta F508 cystic fibrosis mutation. *Nature*. 1991;354(6354):526-8.
29. Wang F, Zeltwanger S, Hu S, Hwang TC. Deletion of phenylalanine 508 causes attenuated phosphorylation-dependent activation of CFTR chloride channels. *J Physiol*. 2000;524 Pt 3:637-48.
30. Denning GM, Anderson MP, Amara JF, Marshall J, Smith AE, Welsh MJ. Processing of mutant cystic fibrosis transmembrane conductance regulator is temperature-sensitive. *Nature*. 1992;358(6389):761-4.
31. Balch WE, Morimoto RI, Dillin A, Kelly JW. Adapting proteostasis for disease intervention. *Science*. 2008;319(5865):916-9.
32. Sun F, Mi Z, Condliffe SB, Bertrand CA, Gong X, Lu X, et al. Chaperone displacement from mutant cystic fibrosis transmembrane conductance regulator restores its function in human airway epithelia. *FASEB J*. 2008;22(9):3255-63.
33. Donaldson SH, Boucher RC. Update on pathogenesis of cystic fibrosis lung disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2003;9(6):486-91.
34. Kunzelmann K. CFTR: interacting with everything? *News Physiol Sci*. 2001;16:167-70.
35. Kellerman D, Rossi MA, Engels J, Schaberg A, Gorden J, Smiley L. Denufosol: a review of studies with inhaled P2Y(2) agonists that led to Phase 3. *Pulm Pharmacol Ther*. 2008;21(4):600-7.
36. Teichgraber V, Ulrich M, Endlich N, Riethmuller J, Wilker B, Oliveira-Munding CC, et al. Ceramide accumulation mediates inflammation, cell death and infection susceptibility in cystic fibrosis. *Nat Med*. 2008;14(4):382-91.
37. Griesenbach U, Munkonge FM, Sumner-Jones S, Holder E, Smith SN, Boyd AC, et al. Assessment of CFTR function after gene transfer in vitro and in vivo. *Methods Mol Biol*. 2008;433:229-42.
38. Davies LA, McLachlan G, Sumner-Jones SG, Ferguson D, Baker A, Tennant P, et al. Enhanced lung gene expression after aerosol delivery of concentrated pDNA/PEI complexes. *Mol Ther*. 2008;16(7):1283-90.
39. Laner A, Goussard S, Ramalho AS, Schwarz T, Amaral MD, Courvalin P, et al. Bacterial transfer of large functional genomic DNA into human cells. *Gene Ther* 2005;12:1559-72.
40. Rocchi L, Braz C, Cattani S, Ramalho A, Christan S, Edlinger M, et al. Escherichia coli-cloned CFTR loci relevant for human artificial chromosome therapy. *Hum Gene Ther*. 2010;21(9):1077-92.
41. Corey M. Power considerations for studies of lung function in cystic fibrosis. *Proc Am Thorac Soc*. 2007;4(4):334-7.
42. Que C, Cullinan P, Geddes D. Improving rate of decline of FEV1 in young adults with cystic fibrosis. *Thorax*. 2006;61(2):155-7.
43. George PM, Banya W, Pareek N, Bilton D, Cullinan P, Hodson ME, et al. Improved survival at low lung function in cystic fibrosis: cohort study from 1990 to 2007. *BMJ*. 2011;342:d1008. doi: 10.1136/bmj.d1008.
44. De Boeck K, Bulteel V, Tiddens H, Wagner T, Fajac I, Conway S, et al. Guideline on the design and conduct of cystic fibrosis clinical trials: the European Cystic Fibrosis Society-Clinical Trials Network (ECFS-CTN). *J Cyst Fibros*. 2011;10 Suppl 2:S67-74.
45. Accurso FJ, Rowe SM, Clancy JP, Boyle MP, Dunitz JM, Durie PR, et al. Effect of VX-770 in persons with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation. *N Engl J Med*. 2010;363(21):1991-2003.
46. Vertex press release, 9 June 2011. Available at: <http://investors.vrtx.com/release-detail.cfm?ReleaseID=583683>.
47. Davies JC, Alton EW. Gene therapy for cystic fibrosis. *Proc Am Thorac Soc*. 2010;7(6):408-14.
48. De Boeck K, Derichs N, Fajac I, de Jonge HR, Bronsveld I, Sermet I, et al. New clinical diagnostic procedures for cystic fibrosis in Europe. *J Cyst Fibros*. 2011;10 Suppl 2:S53-66.
49. Quinton PM. Chloride impermeability in cystic fibrosis. *Nature*. 1983;301(5899):421-2.
50. Quinton PM, Bijman J. Higher bioelectric potentials due to decreased chloride absorption in the sweat glands of patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1983;308(20):1185-9.
51. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr*. 2008;153(2):S4-S14.
52. Legrys VA, McColley SA, Li Z, Farrell PM. The need for quality improvement in sweat testing infants after newborn screening for cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2010;157(6):1035-7.
53. Knowles MR, Paradiso AM, Boucher RC. In vivo nasal potential difference: techniques and protocols for assessing efficacy of gene transfer in cystic fibrosis. *Hum Gene Ther*. 1995;6(4):445-55.
54. Middleton PG, Geddes DM, Alton EW. Protocols for in vivo measurement of the ion transport defects in cystic fibrosis nasal epithelium. *Eur Respir J*. 1994;7(11):2050-6.
55. Ho LP, Samways JM, Porteous DJ, Dorin JR, Carothers A, Greening AP, et al. Correlation between nasal potential difference measurements, genotype and clinical condition in patients with cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 1997;10(9):2018-22.
56. Walker LC, Venglarik CJ, Aubin G, Weatherly MR, McCarty NA, Lesnick B, et al. Relationship between airway ion transport and a mild pulmonary disease mutation in CFTR. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155(5):1684-9.
57. Wallace HL, Barker PM, Southern KW. Nasal airway ion transport and lung function in young people with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(5):594-600.
58. Doucet L, Mendes F, Montier T, Delepine P, Penque D, Ferec C, et al. Applicability of different antibodies for the immunohistochemical localization of CFTR in respiratory and intestinal tissues of human and murine origin. *J Histochem Cytochem*. 2003;51(9):1191-9.
59. Estivill X. Complexity in a monogenic disease. *Nat Genet*. 1996;12(4):348-50.
60. Dormer RL, Harris CM, Clark Z, Pereira MM, Doull IJ, Norez C, et al. Sildenafil (Viagra) corrects DeltaF508-CFTR location in nasal epithelial cells from patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 2005;60(1):55-9.
61. Penque D, Mendes F, Beck S, Farinha C, Pacheco P, Nogueira P, et al. Cystic fibrosis F508del patients have apically localized CFTR in a reduced number of airway cells. *Lab Invest*. 2000;80(6):857-68.
62. Harris CM, Mendes F, Dragomir A, Doull IJ, Carvalho-Oliveira I, Bebo K, et al. Assessment of CFTR localisation in native airway epithelial cells obtained by nasal brushing. *J Cyst Fibros*. 2004;3 Suppl 2:43-8.



SECCIÓN X  
Otros aspectos

## Capítulo 36

# CONSIDERACIONES PSICOSOCIALES Y SISTEMAS DE SALUD

## Descubrir las capacidades del paciente y su familia

### Beatriz Sanz Herrero

Servicio de Psiquiatría y Psicología. Unidad de Fibrosis Quística  
Hospital Universitario Niño Jesús. Madrid

### Tomás Castillo Arenal

Psicólogo. Presidente de la Federación Española de Fibrosis Quística

### EL PACIENTE Y SU FAMILIA EN EL PROCESO DE LA ENFERMEDAD

La salud no implica exclusivamente “ausencia de enfermedad”, hace referencia a un estado de bienestar bio-psico-social. *Rodríguez Sacristán* (1) plantea valorar la salud y la enfermedad en toda su complejidad, y situarse en un lugar que permita contemplar el proceso constante de interacción entre ambos.

Cuando la vida del paciente se ve atravesada por una enfermedad crónica y muchas intervenciones médicas, es necesario prestarle una atención detenida. El “estoy malo” de un paciente le coloca en un lugar de primera persona en relación a su enfermedad y nos sitúa frente a sus vivencias y a su propia valoración subjetiva.

La Psicología Médica Infantil basa sus aportaciones en una concepción integradora del concepto de enfermedad. Comprende la enfermedad en su vertiente psicológica, teniendo en cuenta las vivencias del niño y su biografía, de cara a facilitar el desarrollo de su personalidad. El niño enfermo es “un niño y su familia”. Es especialmente importante entender el contexto donde se sitúa el sufrimiento infantil y la posibilidad de capacitar a los padres frente a las circunstancias y situaciones que se producirán a lo largo de una enfermedad crónica. Atender y entender a un niño es atenderle formando parte de un sistema familiar determinado; sus interacciones van a influir decisivamente en la evolución del proceso de la enfermedad.

### EL PACIENTE Y SU FAMILIA EN EL HOSPITAL

La experiencia hospitalaria intensa y prolongada es una vivencia que marca la vida de los enfermos y sus familias. El ambiente sanitario, los profesionales, las pruebas, las intervenciones y los ingresos van a formar parte del devenir de sus vidas. Esta interferencia en lo cotidiano conlleva todo un corolario de miedo, incertidumbre, rechazo y ambivalencia, en definitiva, de sufrimiento. Por tanto, se hace necesario detenerse a escuchar cómo entiende el paciente las actuaciones médicas, las visitas al hospital, los ingresos, y cómo la familia y su dinámica pueden gestionar las exigencias de la enfermedad y los tratamientos. Esto nos permite identificar los factores psicológicos e incluso la presencia de indicadores psicopatológicos que pudieran incidir en el acercamiento al hospital.



En el caso de un niño enfermo es especialmente importante valorar qué puede explicar sobre su enfermedad y los tratamientos. Es necesario aportar el soporte emocional adecuado para lograr el desarrollo de su personalidad y facilitar su participación y autocuidado.

Los padres juegan un papel importante en la comprensión que el niño tiene de la enfermedad. El conocimiento que ellos tienen de la misma y la manera en que ellos mismos se enfrentan a la enfermedad es decisivo en el acompañamiento del niño. Es necesario detenerse a valorar cómo se transmite la información dentro de la familia y cómo se va instaurando en el niño la conciencia de la cronicidad y de lo que ello implica.

### **EL EQUIPO SANITARIO ANTE LOS ASPECTOS EMOCIONALES DE LA ENFERMEDAD**

En el tratamiento al paciente en una Unidad de Fibrosis Quística, y como parte del trabajo de todo el equipo, es importante tener en cuenta los aspectos emocionales y así poder comprender mejor sus reacciones, actitudes y preocupaciones para ayudarlos más eficazmente y acompañar su dolor sin hacer erróneas interpretaciones o descalificaciones porque no actúan como los profesionales estimamos que deberían hacerlo. Tener en cuenta los aspectos emocionales tiene que ver con una convicción profunda y una actitud compartida por el propio equipo de trabajo. Se trata de un marco general de referencia que debe guiar el acercamiento de los profesionales de la salud de cara a facilitar una actuación que “cure, cuide o ayude” a los pacientes en situación de enfermedad. Debe caracterizar las actuaciones de todos los profesionales y en cada práctica clínica: analíticas, espirometría, trato en la sala de espera,... Desde distintas disciplinas se plantea la necesidad de un abordaje multidisciplinar en todos los pacientes con enfermedades crónicas (2).

La intervención del psicólogo facilitará el proceso de reajuste frente a la enfermedad y el desarrollo de los recursos y capacidades del paciente y su familia. En algunos casos será necesario detectar grupos de riesgo que, por su falta de estrategias o la presencia adicional de psicopatología, necesiten intervenciones y orientaciones específicas.

## **LA ENFERMEDAD CRÓNICA**

La Fibrosis Quística (FQ) es una enfermedad crónica con la que las personas deben aprender a vivir. En la mayoría de los casos logran un adecuado desarrollo y una buena integración psicosocial. La existencia de una enfermedad crónica no implica necesariamente la presencia de síntomas psicológicos, pero supone un cierto grado de vulnerabilidad y exige un proceso de ajuste a la enfermedad y al día a día de los tratamientos. Es necesario un abordaje que posibilite el desarrollo de la capacidad de afrontamiento y el fortalecimiento del mundo emocional del paciente y su familia.

Es especialmente significativa la atención a los padres, para que puedan llevar a cabo el cuidado de un hijo con una enfermedad crónica y no descuidar los demás aspectos de su desarrollo y crecimiento.

### **EL DUELO POR LA PÉRDIDA DE LA SALUD: ACTITUDES FRENTE A LA ENFERMEDAD**

El proceso de duelo, como reacción emocional adaptativa a la pérdida de un bien extraordinariamente importante para la vida como es la salud, es una experiencia individual y subjetiva. En algunas situaciones de enfermedad crónica se produce, incluso, la existencia de un duelo anticipado frente a lo que se teme que pueda suceder posteriormente.

*Kübler-Ross* (3) ha descrito las etapas de duelo por las que pasan las personas que se adaptan a la experiencia de una enfermedad crónica. Estas etapas son: el shock, la negación, la rabia, la depresión, la negociación (asumir únicamente parte del tratamiento), la aceptación y la resignación. La experiencia de una enfermedad crónica supone un proceso de elaboración que no está cerrado ni es lineal y que presenta vaivenes en función del momento de asimilación de la familia, del paciente y de la propia evolución de la enfermedad.

Cada uno de los familiares (y el propio paciente) avanzará a un ritmo distinto y la respuesta será adaptada o desajustada de forma específica en cada etapa. Una forma de enfrentamiento puede ser adaptativa en un momento determinado de la evolución de la enfermedad, pero puede impedir un cuidado adecuado en un momento posterior. Por ejemplo, que la familia quiera limitar la información en un primer momento o que inicialmente mantenga cierta negación de las dificultades.

En ocasiones aparecen en los padres sentimientos de culpa y la vivencia de sentirse fracasados en la tarea de proteger a sus hijos frente a la enfermedad. Es necesario que los padres reconozcan dichos sentimientos para poder manejarlos, pero si la culpa y el fracaso permanecen como el centro de sus pensamientos, es probable que la familia no pueda seguir adelante, recuperar su capacidad de cuidado y reconocer la necesidad de su hijo de sentirse acompañado por ellos en su crecimiento.

### **AFRONTAMIENTO DE LA ENFERMEDAD CRÓNICA: ESTRATEGIAS ADAPTATIVAS**

*Lazarus* (4) señala la existencia de dos tipos de estrategias de afrontamiento frente a la enfermedad. Un tipo de estrategias centradas en el problema (favorecen respuestas que tratan de modificar algo del sujeto o el medio) y centradas en la emoción (dirigidas a regular el estado emocional).

*Moss y Schafer* (5) plantean las tareas de adaptación frente a la enfermedad y la hospitalización, entre las que destacan: manejar el dolor y los síntomas, adaptarse al ambiente hospitalario y los tratamientos; preservar el equilibrio emocional y conservar una imagen satisfactoria; mantener la relación con la familia y amigos y prepararse para un futuro incierto.

*Maddison* (6) plantea la necesidad de ayudar a las familias a lograr las estrategias siguientes: establecer una rutina en las actividades diarias que permita reducir el impacto de los tratamientos; filtrar la información dependiendo del momento de la enfermedad y sus circunstancias concretas, como una actitud de autoprotección; favorecer el desarrollo de una vida normal y construir una dinámica de normalidad, teniendo en cuenta las limitaciones que la enfermedad impone.

Familias responsables, competentes y eficaces son aquellas que establecen límites claros y crean una estructura de protección para sus hijos. Ofrecen un refuerzo positivo de su conducta sin ser demasiado rígidos o controladores. Estimulan el apoyo de la familia extensa y del grupo de amigos. Debemos valorar como situación de riesgo aquellas dinámicas familiares en las que aparecen dificultades para establecer una adecuada separación del niño y cuando, por un exceso de protección, limitan e incapacitan al paciente. Encontramos otros casos en los que no pueden poner límites a las exigencias infantiles y es importante intervenir en aquellas en las que detectamos situaciones depresivas en los padres o de descuido de sí mismos (por ejemplo no toman su propia medicación) (7).

Es importante destacar las aportaciones de *Alexandra Quittner* en la valoración de los pacientes y las familias con FQ. Esta autora plantea la detección y evaluación de factores de estrés en esta enfermedad (8). También afirma que en el proceso de ajuste a la enfermedad en ocasiones aparecen actitudes extremas: desde manifestar una fuerte dependencia y pasividad hasta actitudes de independencia y minimización de los riesgos. Factores como personalidad, entorno familiar, escolar y social, e historia vital van a incidir en las actitudes del niño frente a la enfermedad y en su adherencia al tratamiento (9).

*Aznar M* (10) en su tesis sobre "repercusiones psicológicas de la enfermedad celíaca en niños y sus familias" realiza una revisión detenida de las implicaciones de la enfermedad crónica y analiza la repercusión en el mundo emocional de dos grupos: niños con enfermedad celíaca y niños con FQ a través de test proyectivos (CAT y Test gráficos). Plantea la importancia de que los padres además de todas las tareas cotidianas del cuidado de la enfermedad, desempeñan la función añadida de ser el soporte emocional de los niños. Señala que en ocasiones, la presencia de síntomas depresivos en los niños puede solaparse con la sintomatología de la enfermedad y a veces quedar

enmascarados. Insiste al trabajar con las familias en hablar de “prevención”. Propone situarse en el terreno de la adaptación activa e incorporar el concepto de resiliencia, poniendo el acento en las competencias del individuo y su capacidad de afrontamiento.

Desde el equipo sanitario es necesario establecer indicadores evolutivos de control que han de ser lo suficientemente sensibles y frecuentes para detectar signos de descompensación del sistema paciente-familia-escuela. Hay algunas situaciones que requieren una especial atención: la presencia de un duelo familiar añadido, situaciones de aislamiento social, conflicto familiar o dificultades económicas, problemas de asistencia a la escuela o al trabajo y falta de seguimiento de las pautas de tratamiento prescritas.

## REDES DE APOYO

Como elemento central de protección es necesario destacar la existencia de una red de apoyo constituida por la familia, los amigos y la escuela, que comprenda y tolere la clínica del enfermo y los comportamientos socialmente incómodos. Es importante destacar el papel que juega la vinculación y el establecimiento de relaciones significativas en todo el proceso de elaboración de la enfermedad. Se debe combatir el aislamiento en diferentes ámbitos: el niño enfermo, la madre centrada solo en la dedicación exclusiva al hijo, el padre excluido de la día permaneciendo fuera sin apoyar o sin recibir apoyo, los hermanos en una difícil posición ante unos padres frecuentemente estresados y un ambiente familiar complicado, y finalmente el aislamiento como sistema familiar.

La red de acompañamiento del paciente favorece además la privacidad ante la manifestación de los síntomas y la administración de los tratamientos, sin que el paciente se sienta apurado, solo, abandonado o escondido. En determinadas situaciones encontramos pacientes con una fuerte dificultad para recibir ayuda y que viven la necesidad de otros como una situación de enorme dependencia y fragilidad. Ese intento de negación de la necesidad de otros y una actitud de omnipotencia frente a la situación de la enfermedad supone, en realidad, un alto grado de fragilidad interna, y a medio y largo plazo implica una peor evolución. La posibilidad de pedir ayuda y dejarse cuidar sin sentir que uno pierde su propia dignidad y autonomía es uno de los pilares de la relación terapéutica. La existencia de redes de apoyo y cercanía para los padres es un importante marcador de ajuste familiar; además, a sus hijos les servirá de modelo para dejarse ayudar y les proporcionará un estímulo emocional añadido (11).

Devolver a los padres una participación activa en el cuidado y crecimiento del niño, aumentando así su sensación de control de la situación, permite que ellos colaboren más satisfactoriamente con los profesionales. Una buena autoestima sobre sus propias habilidades y la capacidad para identificar los aspectos positivos de sus hijos serán los mejores indicadores de un adecuado ajuste psicofamiliar ante la enfermedad.

## IMPACTO EMOCIONAL Y FAMILIA

Cuando la FQ es diagnosticada en la infancia, los padres son quienes reciben la información, y es importante que puedan entenderla, servir de puente entre el hospital y sus hijos. Diferentes estudios han marcado cómo la familia puede ser un factor protector frente a la enfermedad o, por el contrario, establecer una dinámica de riesgo. En el cuidado de un niño con FQ y frente a las exigencias de los tratamientos, los padres necesitan identificarse con el padecimiento de su hijo para poder brindarle un acompañamiento afectivo que le aporte seguridad.

## LA MADRE

Diferentes trabajos valoran y analizan la difícil tarea de la madre para comprender que su hijo tiene una enfermedad grave (12) y, por otro lado, la enorme sobrecarga y posible desarrollo de síntomas clínicos especialmente ansiedad y depresión, secundarios al cuidado y la preocupación (13). La madre más idónea para un niño con una enfermedad

crónica no es aquella que hace un cuidado técnico perfecto de su hijo y sigue de forma rigurosa los tratamientos, ya que la madre no puede ser una enfermera profesional. Es la implicación emocional genuina y auténtica con sus altos y sus bajos pero que el niño percibe como alguien que está ahí para lo bueno y lo malo sosteniéndole y apoyándole. La madre puede desesperarse, gritar, enfadarse, tener ganas de tirar la toalla; podrá volver a intentarlo y acabar explicando a su hijo “Sí, ya sé que estás harto de los tratamientos y es difícil ir al hospital, sé que estás cansado; pero también sabemos que es importante para ti y yo voy a estar aquí para ayudarte”.

## **EL PADRE**

Es menos conocido el impacto de la enfermedad crónica infantil en el padre. Independientemente de su presencia en el cuidado diario, presenta dificultades de adaptación a la enfermedad de su hijo. Más alejado de lo cotidiano, puede estar en riesgo de aislamiento y de la pérdida de una visión realista del estado de su hijo. Es necesario incluirlo de forma sistemática en el tratamiento. Es importante que vaya al hospital y tenga un lugar propio al lado de la madre y en relación con el niño. Su función es fundamental de cara a constituirse como modelo de identificación y acompañamiento, dar continuidad y ayudar a construir la historia del niño. Hay que identificar situaciones en las que pueda quedar desdibujado o sin lugar en el estrecho intercambio entre los cuidados del niño y la madre.

## **LOS HERMANOS**

Son los miembros de la familia nuclear que, sin padecer la enfermedad ni tener la responsabilidad de la crianza del hermano afectado, comparten sus vidas con él y tendrán que conocer la enfermedad, apoyarle y adaptarse según las circunstancias concretas. Los hermanos, la mayoría de las veces no se atreven a expresar su malestar y temen hacer sufrir a sus padres. En ocasiones, sus dificultades y sentimientos quedan sin lugar. Muchas veces se sienten culpables, tristes, o celosos de la atención que les gustaría recibir. La presencia de los hermanos y su relación con ellos será uno de los mayores reguladores del mundo emocional del niño y un entorno privilegiado de socialización. Sería aconsejable tratar de aplicar los mismos criterios de disciplina a todos los hijos de la familia sin actitudes sobreprotectoras del paciente o de excesiva exigencia de los demás. Una de las preguntas habituales de los padres es qué pueden contar a un niño sobre la enfermedad de su hermano y qué entenderá de lo que se le cuente. Los estudios plantean que los hermanos suelen quedar al margen, reciben poca información directa de sus padres y casi ninguna de los profesionales. Hay que darles información clara. Así mismo, es conveniente facilitar que puedan ir a visitar a su hermano durante el ingreso si lo solicitan, y ayudarles a normalizarlo si les produce rechazo.

## **LOS ABUELOS Y OTROS FAMILIARES**

Los miembros de las familias extensas forman parte de la red natural de relación del niño y de su entorno emocional. Pueden colaborar con los padres, ayudándolos y sustituyéndolos en determinadas tareas o apoyando su estabilidad emocional. En ocasiones, las familias cuentan con amigos muy cercanos que también forman parte del entramado social y afectivo y que pueden apoyar y sostener el cuidado del niño y sus hermanos.

## **CÓMO ENTIENDE EL NIÑO LA HOSPITALIZACIÓN Y LA ENFERMEDAD**

A continuación detallamos las actitudes y comportamiento del niño frente a la enfermedad y en el momento de ingresar en el hospital (14), así como manifestaciones del adulto ante la cronicidad de su patología:

### **DEL NACIMIENTO AL PRIMER AÑO**

Primer período de adaptación y regulación de los ritmos básicos de alimentación y sueño en el recién nacido donde la hospitalización puede provocar falta de estimulación. Es muy importante preservar la presencia y el

acompañamiento emocional de una figura significativa y en determinados casos es necesario apoyar a la madre para que pueda mantener la lactancia. El niño de esta edad reacciona ante las separaciones de la figura de apego con distintas alteraciones del sueño o la alimentación y puede presentar reacciones de intensa ansiedad.

### **DE UNO A TRES AÑOS**

El niño empieza a establecer un vínculo más sólido que le aporta seguridad; sabe quiénes son sus padres porque ya tiene una imagen mental o representación de ellos y puede presentar reacciones de rechazo a los extraños. Tiene una percepción rudimentaria del espacio y del tiempo. El lenguaje se desarrolla poco a poco con mucha mayor capacidad a nivel comprensivo de lo que luego es capaz de expresar. En esta edad, algunas pruebas pueden producir mucha angustia y el ingreso en el hospital puede suponer una situación de amenaza. En el pensamiento infantil de esta edad, el ingreso o las intervenciones médicas pueden ser entendidos como un castigo.

### **DE TRES A SEIS AÑOS**

Los niños pueden tolerar separaciones más largas. Pueden presentar reacciones infantiles de carácter transitorio y necesitan la presencia de una figura de apego para contener la ansiedad. El niño empieza a madurar el lenguaje y es necesario que los médicos se dirijan directamente a él para explicarle las razones del ingreso y cuáles serán los tratamientos. Es necesario tener en cuenta la comprensión de la enfermedad en los niños. A partir de los 7 años el niño adquiere la conciencia de su enfermedad como una globalidad. Su capacidad cognitiva le permite hacerse preguntas, adquirir conciencia de la cronicidad de su trastorno y dar nuevo sentido a las experiencias de la enfermedad que hubiera tenido antes (hospitalizaciones, tratamientos invasivos, percepción del malestar de los padres, en la escuela, etc.) (15).

### **DE SEIS A DOCE AÑOS**

Es fundamental crear un espacio de atención al niño que le permita hacer preguntas directas en relación a lo que le está pasando y donde él se permita expresar sus miedos y sus sentimientos en un contexto normalizador. En la medida de lo posible hay que procurar su integración en un aula hospitalaria y un nivel de actividad adecuado que le aporte una continuidad con su propia escolaridad.

### **ADOLESCENCIA**

En la adolescencia se desarrolla un proceso de subjetivación y construcción de la identidad. La vivencia de la enfermedad empieza a construirse como algo propio y sobre lo que él debe decidir cuándo hablar de ella, con quién y cómo. La enfermedad es algo íntimo de lo que no se debe hablar delante de otros, o sobre lo que todos puedan opinar (familiares, amigos de los padres en una comida,...) como si perteneciera a todos menos al paciente. La enfermedad ha de ir situándose en algo privado y subjetivo que pertenece al chico.

En esta etapa del desarrollo evolutivo el adolescente busca la independencia respecto a sus padres, pero a la vez busca protección en ellos, lo que resulta especialmente ambivalente y difícil cuando el niño padece una enfermedad en la que va a necesitar ayuda y apoyo de su familia. Por otra parte, el adolescente se encuentra en plena etapa de cambios físicos, hormonales y configuración corporal, así como de la vivencia del cuerpo como imagen y atracción sexual. Pero, cuando hay un problema importante de salud, puede ocurrir que el adolescente tenga dificultades en presentarse con un cuerpo que él vive como dañado y atravesar esta etapa, de por sí convulsa, con mayor riesgo de crisis de ciclo vital que un adolescente sano. En general, los niños saben más de su propia enfermedad que los padres o los propios médicos piensan. Tienen una percepción importante y es necesario dirigirse a ellos directamente. Es conveniente ayudar a sus padres a dar información clara y concreta y a que favorezcan con su presencia y acompañamiento un adecuado sentimiento de seguridad.

Poner en palabras a un niño lo que le está sucediendo, buscar un lenguaje que él entienda, y responder a las preguntas que se pueda hacer, es propio de la función parental, pero esto exige que los padres lo tengan previamente claro y ordenado en sus cabezas. Todo este proceso de elaboración previa por parte de los padres permite que el niño pueda acercarse a los tratamientos del hospital de forma más realista y normalizada.

Durante la hospitalización es importante evitar situaciones de mucha pasividad, procurando que el niño tenga alguna ocupación en juegos, pintura, lectura u otros intereses. Así mismo, hay que prevenir actitudes de descuido personal, como dejar de comer o de asearse diariamente. En la medida de lo posible hay que mantener el contacto con hermanos y compañeros de colegio, y seguir con las tareas escolares o actividades que contribuyan a aportar sensación de continuidad y capacidad.

No podemos olvidarnos de valorar las situaciones de intensa ansiedad que pueden generar las actuaciones dolorosas como pinchazos, sondajes, cambio de vías u otras similares que deben explicarse previamente al paciente, preparando y reforzando sus comportamientos adaptativos, evitando así el riesgo de enfrentamiento e incompreensión con el personal de enfermería.

## INTERVENCIÓN PSICOLÓGICA

Es importante tratar de minimizar el impacto emocional de la enfermedad, especialmente en el momento del diagnóstico y en la adolescencia, favoreciendo la expresión de emociones y el desarrollo de respuestas de adaptación. Determinados momentos de la vida de todos los pacientes exigen más capacidad de ajuste emocional. Estos períodos críticos serán únicos para cada familia y supone que la elaboración de una enfermedad crónica es un proceso dinámico, no cerrado ni lineal, en el que se producen cambios de forma evolutiva.

Desde el momento del nacimiento de un hijo, la vida de la familia cambia para siempre. Durante el embarazo se inicia todo un proceso de imaginación y de expectativas hacia el futuro. El diagnóstico de la FQ lo cambia todo y solo se mantiene la incertidumbre y el deseo de poder hacer una vida normal. La vida de la familia se convierte en un juego de malabares para coordinar el tratamiento diario con las demandas naturales del día a día. El diagnóstico es un momento extremo de estrés y de mezcla de emociones: rabia, culpa, tristeza, negación, esperanza,... (16).

### EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO

El modo y la circunstancia en que la familia recibe el diagnóstico puede ser uno de los puntos más importantes de cara al manejo de la enfermedad a lo largo de toda su vida. La primera imagen que los padres construyen en relación a la enfermedad, la información que reciban y cómo se sientan puede dejar una impronta decisiva para el curso de su proceso de adaptación. En esos momentos aún ignoran todo acerca de la enfermedad, no se la esperaban, y el miedo les hace más vulnerables.

*Daniel Davidow (17)* plantea que “el médico debe respaldar eficazmente al niño y a la familia en el torbellino de emociones y confusión que se produce y ha de ayudarles a llegar a un punto de aceptación informada”.

#### Cómo dar la información

Las palabras ordenan y ponen límites al miedo en el pensamiento de los padres. Es importante que el médico reflexione sobre cómo informar para ayudar al paciente y a su familia y poder protegerlos para que no se sientan en desamparo y puedan seguir acompañando e ilusionándose en el crecimiento de su hijo.

#### Quién informa

La persona apropiada para dar un diagnóstico es el médico que vaya a continuar el seguimiento del enfermo junto

a otro miembro del equipo. Se debe evitar la presencia de más observadores. Será importante, en un primer momento, dar la información a los dos padres juntos y a solas; en una entrevista cara a cara. Es necesario incluir al niño en un momento posterior, acompañado por sus padres, y dirigirse directamente a él para hablarle de lo que le sucede y por qué viene al hospital.

### Dónde informar

El espacio debe ser un lugar privado, tranquilo y confortable, donde no haya interrupciones, ya que lo más probable es que los familiares pasen por momentos de gran carga emocional, llanto o sufran algún tipo de crisis.

### Información clara y concreta del diagnóstico

Ser positivo, sin optimismo ni pesimismo, es decir, con realismo, prudencia y delicadeza, con honestidad y al mismo tiempo cuidando psicológicamente al niño y a los padres. Priorizar lo que sea importante de cara al futuro inmediato, nombrar los elementos más importantes del tratamiento y presentar a los miembros del equipo. Evitar información exhaustiva e innecesaria y, sobre todo, no hacer profecías a las que los padres luego podrían quedar enganchados.

Es necesario contar con el tiempo suficiente para atender a la familia; que no haya interrupciones y permitir que los padres puedan hablar libremente y expresar sus sentimientos. Los pacientes y sus hermanos también necesitan información, pero siempre será mejor en un momento posterior a los padres.

Para la familia es muy difícil asimilar tantos datos médicos, por lo que hay que priorizar en función de lo más inmediato para la toma de decisiones.

Es importante estar disponible para volver a reunirse con la familia en poco tiempo y darles la oportunidad de quedarse a solas después de la entrevista.

### Hablar del paciente y no de la enfermedad

Referirse siempre al niño con el nombre por el que le llama su familia. No utilizar frases como “estos niños” o “estos pacientes”, que priorizan los aspectos nosológicos generales frente a la individualidad de su hijo como persona y generan sentimientos de indefensión en el enfermo. Será importante ayudar a los padres a construir imágenes de futuro que permitan dar continuidad al proyecto de familia que su hijo representa, podrá ayudar hablarles de cómo él aprenderá a hacer sus tratamientos o manejar los aerosoles, jugará con sus amigos en el parque o peleará para que le dejen salir por las noches.

La familia necesita un respiro para ajustarse a la nueva situación. En los primeros momentos quizás necesita un tiempo para observar y familiarizarse con el tratamiento de forma directa. Será necesario comprobar si han entendido los tratamientos y analizar las dudas que les pueden surgir. Los profesionales deben contar con la aparente incompreensión de la información por parte de los padres, que están al principio emocionalmente bloqueados, y prestarse a repetirla tantas veces como sea necesario.

En ocasiones, los padres se hacen expertos conocedores de la enfermedad de su hijo a través de Internet, lecturas, consultas, experiencias y otras fuentes de información, hasta el punto de, en algunas ocasiones, llegar a ver a su hijo “enfermo” como “expertos” más que como padres que conocen a la persona del hijo al que aman. En este primer momento, la participación del psicólogo es importante para poder acoger a todo el grupo familiar; ayudar a poner palabras a todo lo que está sucediendo y valorar cómo van pudiendo instaurar los cambios y las rutinas diarias del cuidado del paciente.

### El diagnóstico en la edad adulta

Cuando un paciente recibe el diagnóstico de FQ después de la pubertad, suele producirse después de un largo historial de consultas a diferentes médicos y hospitales. El enfermo ha presentado durante mucho tiempo sus

síntomas sin encontrar una explicación. Le ha acompañado una gran vivencia de desconcierto a él y a sus familias. El diagnóstico concreto y definitivo de la enfermedad aclara y “ordena” parte del malestar que le ha acompañado durante años. Inicialmente, puede producir cierta sensación de seguridad al encontrar un equipo médico que “entiende” lo que le sucede.

Será especialmente importante preservar que el paciente pueda mantener y dar continuidad a los proyectos personales que estuviera iniciando (estudios, trabajo, pareja,...) y estar atento a cómo va organizando las rutinas del tratamiento a medio plazo.

A la hora de dar la información tendremos en cuenta los elementos señalados en los apartados anteriores. Es importante además respetar el tiempo que el propio paciente necesite, sin inundarle de información y acompañarle en el proceso de hacerse preguntas. Las preguntas directas del paciente serán el mejor indicador de cómo está asimilando lo que implica la enfermedad y cómo va familiarizándose con los tratamientos.

La presencia cercana del médico y sus respuestas, permitirán que el paciente sepa en qué momento a qué tiene que hacer frente y le facilitará la posibilidad de hablar de su enfermedad con su familia y amigos.

## LA ADOLESCENCIA

Para todas las familias, la adolescencia es un período convulso de cambios. Cuando el adolescente tiene FQ, los problemas normales se acentúan. El rechazo a cumplir las exigencias parentales forma parte del desarrollo, pero el rechazo a realizar el tratamiento puede comprometer la salud futura. Aprender a ser responsable de sí mismo es una parte importante del crecimiento.

¿Por qué yo? El adolescente se autoafirma y madura diferenciándose, poniendo una distancia entre él y los adultos; en suma, pidiendo a gritos un respeto a su persona. Los adolescentes rechazan las normas y la autoridad. Uno de los elementos que entran en juego es la fuerte necesidad del adolescente de sentirse “uno más dentro de su grupo” y la importancia de un espacio de privacidad (especialmente en su cuerpo) que muchas veces es invadido por las rutinas y controles de la enfermedad. Es importante detectar cuándo los intentos de protección u orientación de los padres son vividos como formas de control; es necesario frenar las luchas de poder que no conducen al crecimiento sino a la frustración.

Es frecuente la negación y el rechazo al tratamiento, sin pensar en sus consecuencias (no tienen sensación de riesgo inmediato y la dinámica adolescente con su sentido de la omnipotencia aporta la sensación de que uno no es vulnerable). En estos casos, es fundamental la actitud de todos los miembros del equipo. Es necesario dirigirse al chico, colocado desde el principio en la posición de sujeto respecto a su propio tratamiento y en relación con su propia enfermedad. Demasiadas veces el niño ha quedado colocado en posición de espectador o de oyente frente a un lenguaje médico que es necesario que alguien le traduzca.

Una conversación abierta y sincera con el médico que él sienta como referente puede ayudarle a aclarar malos entendidos, animarle a que asuma su responsabilidad por el riesgo de no cumplir el tratamiento y permitir que exprese el miedo hacia el futuro. La familia y el paciente deben comprender que es necesario “cuidar lo que no se ve y atender lo que no duele” para evitar el avance de la enfermedad.

Es necesario que el adolescente entienda cuáles son sus problemas y por qué los tratamientos son necesarios. Es de gran ayuda si lo pueden entender y explicar a sus amigos. El no mantener la enfermedad como un misterio significará un gran avance en su aceptación y entendimiento. Un vínculo de confianza con un entorno de amistad que conozca la exigencia y limitaciones de la enfermedad (tabaco, alcohol,...) será la mejor ayuda para el paciente y servirá de apoyo en el seguimiento de los tratamientos. En algunas ocasiones, los padres han mantenido la idea



de una muerte temprana, a pesar de las explicaciones de los médicos, y en este momento de la vida de sus hijos se sienten indefensos y pueden anticipar e interpretar cualquier síntoma desde esa expectativa. Es necesario dar un tiempo para tomar conciencia de sus miedos y ayudar a estos padres para que puedan acompañar y disfrutar del crecimiento de su hijo.

## TRANSICIÓN AL CUIDADO ADULTO

La transición debe ser lenta, continua y sin rupturas. Lo más importante es realizar el paso a un equipo de adultos en momentos de estabilidad física y psíquica del paciente y su familia.

*Maddison* (6) plantea diferentes aspectos que debemos tener en cuenta:

- En el paciente, la dificultad para despedirse de un equipo que conoce desde pequeño. Los miedos a encontrarse solo frente a los profesionales o a pacientes de más edad.
- En los padres, la sensación de quedarse excluidos y perder el control de los tratamientos.
- Las dificultades de ambos equipos para una adecuada coordinación y el miedo a un empeoramiento clínico.

## PROGRESO DE LA ENFERMEDAD

A medida que la enfermedad evoluciona, llega un momento en que el paciente y su familia no pueden mantener la idea de “hacer una vida normal”. La necesidad de añadir tratamientos más complejos e invasivos puede ser una gran fuente de ansiedad. El deterioro en la salud puede implicar una pérdida de autoestima y un deterioro de la imagen corporal. Para muchos pacientes, el aumento de exigencia en el tratamiento coincide con la adolescencia o la primera juventud (un momento donde se establece una mayor presencia de la sexualidad y la imagen corporal) siendo muy valorada la independencia.

La familia se siente frustrada porque, a pesar de todos sus esfuerzos, no han sido capaces de controlar la enfermedad. Las cosas no van tan bien como esperaban. Es necesario todo un proceso de reajuste y reelaboración de las expectativas para que la familia pueda salir adelante. Muchas familias presentan una gran situación de sobrecarga; tienen dificultades para atender a los otros hijos y pueden producirse desencuentros, conflictos de pareja y rupturas de la misma (aunque no se hagan de forma explícita).

### Fase terminal

A pesar del mejor cuidado y tratamiento, llega un momento en que la salud del paciente empieza a deteriorarse de forma irrecuperable. La familia realiza importantes cambios en su forma de vida. Hay una invasión del tiempo y la ocupación de toda la rutina diaria. Experimentan una mezcla de sentimientos en esta fase terminal: rabia, frustración, culpabilidad, resentimiento o, incluso, negación de la evidencia de la situación del paciente. También se sienten físicamente agotados, sin fuerzas y, en definitiva, desfondados. El equipo tiene un importante papel para ofrecer ayuda y apoyo en esta etapa. Para todos supone una etapa de reajustes, decisión de prioridades y manejo de alternativas.

## ELEMENTOS FUNDAMENTALES EN EL TRATAMIENTO

### ADHERENCIA

La adherencia al tratamiento es definida como “un compromiso activo, voluntario y colaborativo del paciente para producir el resultado preventivo o terapéutico deseado”. Es un punto al que aspirar y en muchas ocasiones se ve limitada por la falta de sensación de un efecto inmediato (18). En otras ocasiones, determinados síntomas como la tos o el catarro se instalan de forma permanente y los pacientes y sus familias se acostumbran a ellos y los aceptan como naturales.

La conciencia de enfermedad y la calidad de vida son conceptos en los que la dimensión subjetiva tiene un valor determinante. Van a irse desarrollando en un contexto de interacción (hospital, familia, sociedad), que irá cambiando, y acompañarán el proceso de crecimiento del paciente.

En muchas ocasiones encontramos a pacientes que no asumen sus tratamientos o que no colaboran. Planteamos que estos pacientes no tienen conciencia de enfermedad; en estos casos, nuestra tarea es favorecer “la conciencia de normalidad” frente a una actitud de descuido.

El paciente necesita ejercer un cuidado activo de sí mismo; poner en marcha recursos individuales y desarrollar cierta sensación de control. Este movimiento de autocuidado forma parte de un movimiento más amplio, en el que cada sujeto, desde su infancia, va haciéndose cargo de sí mismo, de sus sentimientos, de su cuerpo, de su enfermedad,... de su propia historia. Necesitamos rescatar los aspectos de vitalidad, normalidad y capacidad de disfrutar que hay en cada paciente y que serán sobre los que se ha de enganchar el cuidado de sí mismo. Como actitudes de mayor riesgo, a medio y largo plazo, destacamos la pasividad y el sometimiento. Debemos ser conscientes de que algunos de los problemas en relación a la adherencia pueden ser causados por un énfasis excesivo del equipo de profesionales en la realización concienzuda del tratamiento. Los padres pueden llevar estas cuestiones al extremo y fuera de contexto.

Los pacientes que realizan el tratamiento con excesivo celo, con frecuencia no alcanzan los niveles de salud que ellos esperan y acaban llegando al extremo contrario de descuidarse. Pequeñas transgresiones (como no realizar la fisioterapia para ir a una fiesta de cumpleaños, en un momento de estabilidad) indudablemente benefician al bienestar del paciente. Los pacientes que aplican un cierto grado de sensibilidad y flexibilidad en su tratamiento tienden a ser más saludables que aquellos que siguen estrictamente las indicaciones médicas.

Estudiando de forma específica la adherencia al tratamiento en FQ, los resultados indican que la adopción por parte de los padres de estilos educativos de más sobreprotección está relacionada con menores niveles de adherencia (19).

Quitar importancia a la exigencia de los tratamientos y a la carga que supone la enfermedad deja al niño más solo frente a sus sentimientos. Reconocer y valorar el esfuerzo que supone, le permite sentirse reconocido, asumir de una forma más adecuada sus limitaciones y plantearse objetivos realistas.

El niño aprende a cuidar de sí mismo por identificación con sus padres. Uno empieza a cuidar de sí mismo en un proceso de transición; en un primer momento uno se cuida acompañado por el interés del otro, sostenido por el acompañamiento emocional del adulto. De forma progresiva, el chico empieza a ocuparse de sus propias cosas y presenta actitudes que oscilan desde el querer una responsabilidad completa a no asumir ninguna. Conviene que los padres sean flexibles y vayan adaptando el grado de supervisión, que seguirá siendo necesaria durante mucho tiempo.

Es un verdadero reto encontrar la forma de cuidar a un niño o a un adolescente con una enfermedad crónica sin ocasionar demasiada dependencia. “Estar a su lado pero no hacer por él” será una de las tareas difíciles para los padres. Estimular autoconfianza e independencia y evitar sobreprotección será uno de los pilares sobre los que asentar la capacidad del niño de cuidar de sí mismo y le ayudará a manejar la enfermedad a lo largo de toda su vida. Un establecimiento adecuado de límites por parte de los padres y el desarrollo de expectativas razonables ayudarán a conseguirlo.

## EL EQUIPO MULTIDISCIPLINAR

Destacamos las aportaciones de *Jorge Tizón* (20), que plantea como una premisa básica en la relación médico-paciente que el médico se muestre abierto al dolor emocional. “Sobre todo si con su propia actitud, además de con sus maniobras y palabras, puede favorecer que los aspectos más sanos del paciente, aquellos con más capacidad

de autonomía, puedan recuperar la iniciativa disminuida por la enfermedad: la iniciativa para comprender, elaborar y (a la larga) integrar la situación dolorosa, en vez de cronificarse en las defensas contra la ansiedad”.

El concepto de contención, o capacidad de recibir y sostener el dolor ajeno sin devolverlo ni actuarlo inmediatamente, juega un papel fundamental en las explicaciones de la ayuda psicológica que un equipo sanitario puede prestar. Este proceso permite que los pacientes puedan sentirse acompañados y fortalecidos en sus aspectos sanos, capaces de sostener su propio dolor, y favorece el desarrollo de su propia capacidad. La relación médico-paciente va a ser un aspecto importante en la evolución de la enfermedad. Hay incluso determinados autores (21) que plantean que se constituye muchas veces como un elemento más determinante de una evolución positiva que los propios tratamientos.

En niños y adolescentes es importante mantener una relación individualizada. La relación del médico con su joven paciente debe tener matices diferenciadores de la que mantenga con los padres, y así lo percibirá el niño. Para el médico es fundamental conocer las expectativas del paciente ante la enfermedad, sus creencias sobre las causas, curso y consecuencias. Hay que contar con ellas y se pueden utilizar como motor de cambio.

### El manejo de los propios sentimientos

La atención a un enfermo crónico y su familia conlleva una implicación personal importante por parte de todo el equipo, y puede suponer una fuerte exigencia afectiva. Puede aportar una experiencia profesional muy gratificante, pero en muchas ocasiones aparecen situaciones de sobrecarga emocional.

El médico y todo el equipo de profesionales acompañarán el desarrollo de la vida del paciente y se enfrentarán juntos a muchas circunstancias. Algunas, por el momento vital del paciente, como estudios y trabajo o elección de pareja y embarazos. Otras, en función de la evolución enfermedad, como una posible gastrostomía o trasplante.

La posibilidad de un trabajo compartido con los otros miembros del equipo ayuda a los facultativos a mantener una distancia emocional adecuada, lo que permite ayudar al paciente y a su familia de cara a tomar decisiones y proponer tratamientos. Si la cercanía emocional del médico es muy alta puede llevarle a perder su capacidad de ayudar y afectar a su objetividad. El equipo de profesionales de la Unidad debe establecer un protocolo de sesiones que permita reflexionar sobre los pacientes desde distintos puntos de vista, no solo para progresar en los tratamientos sino también para dar soporte a la sobrecarga de los diferentes profesionales.

## LOS APOYOS A QUIEN REALIZA LOS CUIDADOS

La FQ es una enfermedad que requiere de una especial constancia para su adecuado manejo cotidiano. Algunas personas logran hacer los tratamientos necesarios de forma autónoma; la mayoría requiere de una continua supervisión o cuidado para lograr un aceptable seguimiento de las pautas establecidas. Esto produce una sobrecarga familiar muy poco valorada.

Las madres son los principales soportes de los tratamientos requeridos. En general, saben de memoria todos los medicamentos que hay que administrar a diario (que suelen ser muchos), la fisioterapia que se precisa según sea el sonido de la respiración, la alimentación suplementaria que va requiriendo la evolución del peso de su hijo,... Todo ello, unido a las obligaciones cotidianas, suele producir una sobrecarga que solo por la motivación que produce el objetivo de mantener un adecuado estado de salud, puede hacer soportable la dedicación que se requiere.

Es necesario plantearse un abordaje de este problema por la salud familiar, pero también por la propia persona con FQ. Una familia sobrecargada va a transmitir con mayor probabilidad una vivencia escasamente positiva de la enfermedad, puede caer en estados depresivos crónicos, o en una sobreprotección de consecuencias bastante negativas para el futuro como persona adulta del niño y un tipo de cuidados no adecuados que pueden ir desde la negligencia hasta la obsesión.

Apoyar a las personas encargadas de los cuidados es una tarea profesional ineludible. La primera es escuchar. Atender la cantidad de dudas que revolotean por la mente, inquieta y asustada a la vez, de muchas familias, es la mejor terapia que podemos aplicar. Con frecuencia no basta el modelo típico de consulta clínica en el que hacemos diversas preguntas y damos las indicaciones necesarias. Es preciso crear oportunidades para comentar aspectos cotidianos de la convivencia con la enfermedad, aclarar dudas y entrar en los aspectos personales que nos requieran. Es bueno saber cómo se sienten, qué les inquieta más, pero también enviarles mensajes que valoren el esfuerzo que hacen para contribuir a que se perciban reconocidos por el titánico esfuerzo que la vida les ha encargado. El reconocimiento profesional a su labor puede convertirse en uno de los mayores refuerzos a la denodada tarea de mantener los cuidados de una enfermedad tan compleja.

## ASPECTOS SOCIALES

### ENTORNO ESCOLAR

Por fortuna, el avance en el tratamiento de la enfermedad está permitiendo una adecuada escolarización en la mayoría de los casos. Sin embargo, es necesario lograr que el niño viva con su enfermedad sin esconderla. Aún es frecuente encontrar niños, y sobre todo en la pubertad, que ocultan su enfermedad a los compañeros. No quieren que se les vea distintos a los otros, que se les trate como enfermos, y prefieren ocultar a sus compañeros una realidad que obliga a llevar una especie de doble vida, llegando en ocasiones a contener la tos, o a tomar la medicación a escondidas.

La escuela es el lugar de aprendizaje y de relación donde el niño forja su comportamiento social. La posibilidad de interactuar con otros niños y defender sus intereses va a poner a prueba su capacidad y a posibilitar el desarrollo de su autoconfianza y el sentimiento de pertenencia. Poder sentirse activo dentro de su grupo y participar le ayuda a sentirse bien consigo mismo.

La integración en la escuela permite una vinculación sólida con su grupo de compañeros, ejercitar su autonomía y lograr un rendimiento académico adecuado. En el ámbito escolar es necesario que los profesores conozcan la situación del niño y eviten actitudes de sobreprotección que le colocarían en un lugar de dependencia y no favorecerían su desarrollo. Es muy importante que los profesores estén informados por la familia. Es imprescindible proporcionar cualquier información relevante sobre la enfermedad o las necesidades particulares de un niño. Es necesario dar información clara y precisa al entorno escolar, corrigiendo miedos y malentendidos, especialmente de cara a los posibles riesgos en el entorno escolar. Durante los ingresos sería aconsejable que el niño pueda mantener sus deberes y realizar sus tareas, y la coordinación entre el entorno escolar y la familia es fundamental.

Mantener la enfermedad en secreto es muy difícil, y hace sentir al niño vergüenza y miedo. Algunas familias son resistentes a que la enfermedad de su hijo sea conocida. Están en su derecho, pero hay que hacerles saber las ventajas que entraña una adecuada colaboración con el colegio para que su hijo aprenda a convivir con una enfermedad que le acompañará toda su vida y así promover que sea aceptado tal como es por todos. Conviene advertir a la familia de la importancia de no ocultar la enfermedad, de hablar con los profesores de sus síntomas y de los cuidados que pueda precisar según su situación de salud.

La escuela es la mayor oportunidad para hacer amistades que se nos ofrece en la infancia. La experiencia demuestra que la enfermedad no impide hacer amistades, rodearse de personas que nos aceptan como somos, incluso con una enfermedad, aunque siempre hay riesgo de aparición de conductas de mal trato, de desprecio o de ridiculización de las debilidades de la persona enferma que los educadores tendrán que trabajar y manejar para enseñar los valores de respeto a las dificultades de las personas, de tolerancia a las diferencias y convivencia con la diversidad.

Ciertamente, los niños aprenderán mejor la realidad de la vida si tienen oportunidad de conocer y convivir con personas que se ven en la necesidad de afrontar enfermedades, de hacer una vida como cualquiera pero con dificultades añadidas. Son experiencias muy ricas, valores que los niños y jóvenes con FQ transmiten a los demás. Oportunidades que es necesario conocer para aprender una de las lecciones más importantes de la vida: cómo afrontar la enfermedad y mantener la ilusión, las ganas de vivir.

Los especialistas son los facilitadores de la transmisión de esta cultura en la que la enfermedad, lejos de ser una limitación insalvable para la vida, sea vista como algo natural en nuestra existencia, que tenemos que aprender a convivir con ella para afrontarla cuando aparezca. En la escuela, durante esta etapa de la vida que marcará para siempre, es vital crear un ambiente de aceptación del niño tal como es, al igual que de todos los niños y niñas tal como son. Es el momento idóneo para producir los cambios que luego va a tener el niño a largo plazo.

## MUNDO LABORAL

Una de las tareas del final de la adolescencia es la creación de un proyecto profesional como parte de su desarrollo personal y la posibilidad de alcanzar una independencia de su familia. Las dificultades que el avance de la enfermedad condiciona con el paso del tiempo pueden determinar de forma muy significativa el futuro laboral. A la necesaria búsqueda de actividades que no exijan grandes esfuerzos, donde el aire no esté contaminado de humos, o de polvo, o que las jornadas de trabajo no sean muy prolongas, se unirá la intensificación de tratamientos médicos y consiguientemente la aparición de frecuentes bajas laborales.

Ciertamente, en cada persona, el itinerario laboral se va a presentar de forma distinta, condicionado por muchos factores ajenos a la enfermedad, como la formación previa y el grado de titulación conseguido, la motivación personal, el modelo y el apoyo en el contexto familiar y, de forma determinante, el propio rendimiento o las necesidades económicas. Existen multitud de actividades que pueden ser compatibles con las limitaciones y capacidades de las personas con FQ, por lo que conviene estimular la formación al más alto nivel que pueda lograrse. Esto abrirá muchas más posibilidades de encontrar el trabajo deseado. Tener un oficio, desempeñar una labor que permita sentirse útil e independiente constituye una meta enriquecedora para la persona, aunque también para otras resulte imposible por una evolución de la enfermedad más delicada.

Por fortuna, cada vez son más los adultos que logran independizarse, y para ello precisan de un trabajo estable y suficientemente remunerado. Quienes tienen reconocido algún tipo de discapacidad pueden ser contratados por empresas que, por tener más de 50 trabajadores, están obligadas a tener un mínimo del 2% de personas con discapacidad entre sus empleados. Tendrán además una subvención por realizar un contrato indefinido y una importante bonificación en la cuota empresarial a la Seguridad Social. Estas ventajas pueden favorecer el acceso a un puesto de trabajo, aunque la mayor será contar con un *curriculum vitae* competitivo, sustanciado con una buena formación y hábitos de trabajo adecuados: responsabilidad, puntualidad, calidad en las tareas, iniciativa, implicación,...Y todas estas cualidades pueden ser patrimonio de las personas con FQ como lo son de cualquiera otra.

## LA VIDA INDEPENDIENTE

Ya no es infrecuente encontrar personas con FQ que se han independizado, realizando una vida con plena autonomía en solitario o en pareja. El testimonio de Antonio Linares, una de las personas con FQ de mayor edad, 55 años, es muy ilustrativo (22):

“Tomé una lúcida conciencia de la finitud de mi existencia. De que esta era mi vida, mi única vida y la acepté, PERO NO ME RESIGNÉ. Es mi única vida y en ella puedo ser conscientemente el creador y el artífice de la misma, de los actos y de los hechos que son la plasmación de mi proyecto vital.

No se trataba ya de lamentar la pérdida de algunas capacidades, competencias y posibilidades que se consideraban “normales” en una persona sin fibrosis; se trataba de buscar lo que podía hacer, sentir, pensar, desear,... teniendo una fibrosis. La viviría, como persona consciente, responsable e independiente y mientras me fuese posible, con mis propios medios.

Reelaboré mi proyecto vital y en un mundo cada día más dominado por la estética he ido a contracorriente, he optado por la Ética. ¿Para qué quiero vivir? ¿Qué deseo hacer, sentir, pensar, vivir, compartir,...? ¿Qué puedo aportarles a las personas que me rodean? ¿Qué puedo aportar a la sociedad en la que vivo? ¿Puedo mejorar mi forma de querer y de amar? Día a día me surgen nuevos retos. Sé que no todos los alcanzaré, pero tampoco me importa, la meta ya no es exclusivamente alcanzarlos; la meta es el camino que recorro para alcanzarlos.

Y en este puzzle que voy elaborando, la FQ es una pieza más. Condicionante muchísimas veces; determinante muchas e impedimento algunas.

¿Cómo lo he plasmado en la vida diaria? La FQ tiene muchas manifestaciones y su manejo se me ha hecho algo complejo. Ello me ha obligado a simultanear y compatibilizar, dentro de lo posible, las necesidades y las exigencias de la FQ con otras actividades de la vida diaria...

He tenido la suerte de trabajar casi siempre en organismos oficiales y, aunque cumpliendo siempre la normativa laboral, he podido realizar todas las actividades que la FQ me exige y que en una empresa privada hubiese sido mucho más difícil, cuando no imposible. Me explico: si cualquier trabajador tiene su resfriado, gripe, dolor de muelas etc. los FQ tenemos una relación “más intensa” con la sanidad. Por sistema, control rutinario cada tres meses en el hospital. Entre una y otra revisión, las pruebas oportunas, acudir a por la medicación que tomamos, etc. Fuera de los controles rutinarios también hay que acudir a las revisiones de otros especialistas: reumatólogo, urólogo, oftalmólogo, alergólogo,... y más pruebas. Finalmente, también hay que acudir al Centro de Salud: recetas, agujas para la insulina,...

Todo este trajín, y las recaídas con las infecciones pulmonares, son muchos días y muchas horas de trabajo. Siempre procuro compensarlas de alguna forma; muchos temas de trabajo los soluciono en mi domicilio, pero de todas maneras, no sería posible sin la comprensión, el respeto y el apoyo de mis superiores.

En las relaciones sociales nunca he escondido la enfermedad y a estas alturas ni la exhibo ni la oculto. Cuando ha hecho falta alguien para ponerle rostro a la enfermedad, han podido contar conmigo.

En las relaciones con los demás procuro que la FQ sea una faceta más de mi persona; si es necesario tratarla - por mí o por el otro-, se trata, pero si no lo es ¿por qué tendría que salir la FQ?”

## **PAPEL DE LAS ASOCIACIONES**

Asociarse es una necesidad para algunos y un motivo de rechazo para otros. Parece claro que compartir inquietudes, buscar soluciones juntos, hacer fuerza para conseguir mejoras, son necesidades que las asociaciones pueden intentar satisfacer. Sin embargo, existe un nutrido grupo de familiares que prefiere no asociarse o, si lo hacen, apenas participan más que con el pago de la cuota.

Este fenómeno de cierto absentismo, que no solo ocurre con las enfermedades crónicas, a pesar de que la gravedad de la situación podría augurar una implicación alta, es más preocupante aún en muchos de los jóvenes que encuentran muy alejadas sus aspiraciones de las actividades de las asociaciones creadas por sus padres.

Los familiares más comprometidos, que vienen desarrollando una intensa labor asociativa, conocen bien los problemas de la enfermedad porque están atentos al cuidado, a las necesidades de sus hijos, y además se involucran en

la búsqueda de soluciones colectivas, sabiendo que la solución a la enfermedad ha de venir para toda la comunidad y que en esa tarea todas las personas implicadas deben aportar esfuerzo y dedicación. Fomentar el asociacionismo es tarea de pacientes, familiares, especialistas y administraciones públicas. Los países que cuentan con asociaciones fuertes, como Francia, logran muchos más medios para la atención de la enfermedad, los profesionales están mejor dotados de recursos y más valorados sus esfuerzos. También en España, en las comunidades autónomas con mayor fuerza asociativa, la dotación de medios para atender la enfermedad es mayor.

Los profesionales que han sentido el respaldo de una asociación también han sido impulsados en ocasiones a una extraordinaria dedicación, casi exclusiva, a la FQ. La fuerza que aporta una asociación unida, comprometida y coordinada con los especialistas es extraordinaria, sobre todo si los papeles de cada cual están bien definidos. Los profesionales pueden aportar soluciones, intervenir y asesorar; los familiares apoyarse mutuamente en la convivencia con la enfermedad, y apoyar a los técnicos a conseguir los mejores recursos para el tratamiento de la enfermedad, la gestión del conocimiento y el fomento de la investigación que nos acerque a soluciones cada vez más eficaces.

## LA RELACIÓN ESPECIALISTA, PACIENTE Y FAMILIARES

¿Qué preguntas debe responder el médico? Todas las que estén a su alcance. Estar en disposición de transparencia absoluta, pero evitando dramatismos. Se puede comunicar la enfermedad sin asustar, valorando aspectos positivos que compensen el impacto de la noticia: “Es una enfermedad importante, pero tenemos ya muchos conocimientos de cómo manejarla. No tiene cura por el momento, pero los niños evolucionan con una aceptable calidad de vida, y en los jóvenes se está avanzando notablemente. La investigación progresa de forma rápida, hoy contamos con diversos tratamientos. Existen ya multitud de especialistas dedicados a la enfermedad. Lo importante es que el niño sea feliz y eso casi seguro que podemos conseguirlo, que vaya al cole, que juegue como los demás,...”.

### A la familia

Nos encontraremos con familias que no quieren saber más de lo que estrictamente les comunicamos. El miedo al futuro inhibe sus ganas de conocer las consecuencias de la enfermedad. Pero también tendremos que dar respuestas a otras con un incansable afán por conocer, incrédulas de que esto les esté ocurriendo a ellas, buscando quizá una explicación que cree alguna duda sobre la veracidad del diagnóstico. La mayoría quieren sencillamente que sus preguntas tengan una respuesta, y confían en que nadie mejor que el especialista puede darles la información adecuada.

### A la persona

En uno u otro momento, cuando el paciente quiera, el especialista deberá tener una conversación de tú a tú, quizá cuando le atormenten las dudas sobre su futuro. Lo más difícil de asimilar casi siempre es la idea de muerte temprana. Quizá hemos resaltado demasiado el pronóstico de la esperanza de vida, al dar a conocer la enfermedad, al divulgarla. Conocer este dato resulta demoledor al final de la infancia y más aún en la pubertad. Crea un injusto desánimo en la persona. Tendremos que explicar que la esperanza de vida es un dato estadístico, que cada persona tiene su propia evolución, y que el futuro dependerá también de sí mismo, del cuidado que mantenga sobre su salud: “Hoy existen muchos ejemplos de personas que llegan a la madurez con FQ, ¿por qué tú no vas a ser uno de ellos?” .

### La hospitalización

Es un momento duro para todos, quizá porque se tiene la idea de que la hospitalización es necesaria porque las cosas van mal. Coyunturalmente es así, pero en la mayoría de las ocasiones se trata de someterle a tratamientos que van a mejorar su función pulmonar, su estado nutricional, etc. Es decir, la hospitalización es casi siempre una oportunidad de mejorar. Y con esa actitud es fundamental que se produzca el ingreso: “Vamos a ponerte al día. Tenemos que mantener a raya esos bichitos que te hacen toser tanto. Debemos mejorar tu

peso, verás qué guapa te vas a poner,...". Tan importante como los datos clínicos va a ser conocer la situación psicológica de la persona. Debemos interesarnos por lo que deja de hacer para ingresar en el hospital, los estudios que está realizando, los amigos que le esperan,... La pérdida del contacto con su gente, con sus actividades habituales, es la primera gran ruptura que se produce en el ingreso, de consecuencias importantes con frecuencia en el estado emocional. La persona debe saber que nos interesamos por ello, y queremos conocer todo lo que quiera contar.

A los padres les ayuda mucho la cercanía, el clima de confianza. La ansiedad que produce el ingreso en el acompañante es gratamente compensada con muestras de calidez, de acompañamiento de todo el personal del servicio. Generalmente, las familias recuerdan menos, una vez pasado, los duros momentos vividos, que las muestras de humanidad de los médicos y personal clínico.

Al niño le tranquiliza lo que se hace con absoluta normalidad. Los niños tienden a ver como habitual lo que los mayores hacen con naturalidad. La experiencia de hospitalización se convierte en traumática en la medida en que la familia lo vive con dramatismo, cuando los especialistas nos dirigimos con gesto serio, si el ambiente es poco hogareño, con demasiada parafernalia clínica.

## **DE PACIENTES A PROTAGONISTAS**

Es preciso superar el modelo "especialista-paciente" para avanzar en el protagonismo de la persona en el proceso de manejo de su enfermedad. Sin duda, las pautas, cualquiera de ellas, serán más eficaces si la persona no actúa por obediencia o por miedo a lo que le puede pasar. La persona tiene que estar motivada, convencida, y sentirse actora, participe de su propia mejoría, para que la adherencia al tratamiento sea adecuada.

Para ello es preciso hacer un ejercicio de hablar de "persona con FQ" más que de "enfermo", para que la PERSONA esté siempre en primer lugar, y que su enfermedad aparezca como una circunstancia, no lo que le caracteriza. No es el "paciente", sino la persona la verdadera protagonista de su vida. Casi ninguna acción terapéutica tiene completo éxito sin su participación activa.

Hemos trabajado concienzudamente dedicando una extraordinaria profesionalidad a avanzar en el conocimiento logrando avances espectaculares en todos los campos, en multitud de enfermedades históricamente incurables, pero hemos avanzado en menor proporción en el modelo de trabajo. Quizá no hemos dado la importancia que tiene a la persona que hay en cada paciente. Término que nos ha ocultado la enorme variedad de seres que padecen la misma enfermedad, que se manifiesta con sus propios síntomas, pero de forma diferente según las características de cada individuo. Es ahí donde necesariamente tenemos que avanzar para que sean más eficaces los logros científicos alcanzados.

Tenemos que enorgullecernos de que los antiguos "pacientes" quieran hoy ser "agentes" del futuro, de su vida, con la enfermedad que nunca imaginaron contraer o nacer.

Un nuevo modelo es posible en el que se compartan en un espacio común los conocimientos científicos con lo que la persona quiere o puede hacer, estableciendo un pacto terapéutico que corresponsabilice al especialista y a la persona con alguna enfermedad en la lucha que solo juntos se puede llevar a buen término.

El modelo de "acompañamiento" nos puede ser útil como referencia del cambio a producir. "El acompañamiento supone estar contigo en el camino, pero ser tú el protagonista de tu vida, de las decisiones y de las consecuencias. El papel del profesional es de informarte, para que tomes la mejor decisión posible, y una vez optas por lo que más te conviene, apoyarte para que puedas conseguir lo que quieras. Siempre que lo que tú decides no perjudique a tu salud, ni infrinja mis principios éticos o normas deontológicas".



Esta filosofía supone superar el concepto de paciente como objeto pasivo de nuestra intervención profesional, para encontrar a cada persona individualmente al tiempo que diagnosticamos lo que le afecta. A partir de ese cambio de paradigma podremos diseñar y ensayar modelos en que la enfermedad no sea el objeto de intervención de forma aislada, sino dentro de un organismo singular único, diferente a cualquier otro que hayamos conocido antes, porque la persona que le da identidad es distinta a las demás.

Este modelo hace mucho más apasionante la intervención, nada se repite, ninguna situación es igual a la anterior, cada caso en sí mismo un nuevo reto profesional. Todo ello sin menoscabo de la autoridad profesional que el especialista tiene, que no es motivo de revisión con este método. Se trata de aprender juntos a descubrir las potencialidades que la persona tiene cuando su estado de salud está más debilitado, y comprobar que efectivamente esas capacidades pueden contribuir con frecuencia a su mejoría de forma más eficiente.

## IMPRESIONES DE LOS PROTAGONISTAS

### PADRES Y MADRES HABLAN...

“Al principio se me hizo un mundo, todo me daba miedo... me liaba con todo, las bolitas... ahora hay veces que se me olvida que tiene la enfermedad, ¿no será malo eso?” (Madre de una niña de 3 años que se sorprende y asusta de poder asimilar las rutinas del tratamiento).

“Se me ha metido en la cabeza que quiero que tenga novia... Fíjese qué tontería” (Madre de un niño de 18 meses que después de una enorme situación de angustia tras el diagnóstico empieza a construir imágenes de futuro para su hijo).

“No, a ella no le contamos nada, que está peor y que tiene que ingresar... Ella nunca hace preguntas...” (Padres de una chica de 12 años que tienen dificultades para hablar sobre la enfermedad, con un enorme aislamiento social).

### PACIENTES DICEN...

“Me gustaría hacer deporte, poder respirar bien, me costaba mucho coger aire.... Me gustaría tener tiempo para otras cosas... ir al cine o a comprar algo. Me cuesta a la hora de comer, tomo muchas pastillas... De hacer deporte, me canso mucho... ¿Por qué todo me pasa a mí? ¿Qué cura la enfermedad?... Me preocupa si me va a ir bien de mayor o se me va a complicar... (¿?) si me pongo muy enfermo si me dará tiempo a hacer los tratamientos” (13 años. La experiencia de sentirse uno más o ser diferente a los otros).

“No quiero que nadie lo sepa, no quiero que me tengan lástima. Si a mí me lo contara un amigo, lo vería como una debilidad” (16 años. Situación de riesgo por la dificultad para dejarse cuidar, la enorme exigencia interna y la soledad añadida).

“Yo soy un caso aparte, la fisioterapia no la hago. Es que yo tengo que llevar siempre la contraria a alguien. No me va, no me apetece y no hago nada. De verdad, soy un desastre... déjalo” (15 años. Situación de descuido, necesidad de protección externa).

“La tos siempre viene conmigo, forma parte de mí, es como mi perrito...” (15 años. Cómo se construye la identidad y el valor de los síntomas).

“No me toca otra que hacer la “fisio” bien, porque si no me regañan, mi madre y la doctora” (14 años. Capacidad de cuidado e interés que ella puede interiorizar y le permite protegerse desde la identificación con los adultos).

“Mi madre no entendía por qué me explicaban a mí directamente lo del trasplante, se enfadó mucho, a mí me gustó que el médico me lo contara” (14 años. La importancia de dirigirse al paciente y darle su lugar).

“He leído sobre la esperanza de vida... cuánto puedo vivir yo... bueno, porque... mis pulmones van a durar menos que los tuyos, no?” (17 años. El paciente pregunta directamente a su médico).

“Mi idea de la vida no ha cambiado mucho desde los años en que la enfermedad me dio tregua hasta ahora que me tiene más achuchada; ¡tirar para adelante!” (32 años, casada. En espera de trasplante).

“Es bonito, muy bonito, que nos den otra oportunidad. Me siento ahora privilegiado, he tenido y tengo dos vidas, y echando la vista atrás, veo que son dos vidas muy plenas. Aunque parezca incoherente y algo alocado, me pregunto qué hubiera sido de mí si no hubiese nacido con FQ. Posiblemente no habría sufrido tanto física y psíquicamente, pero, ¿habría sido la misma persona? ¿tendría las mismas ganas de luchar, de vivir, de disfrutar?” (Trasplantado de 34 años con pareja estable y productor de cine).

“Si algún día quise escapar de la Fibrosis Quística, ahora ya no quiero escapar. Ahora, con mucha modestia, ya ni siquiera quiero ser “normal”, solamente quiero ser yo” (Técnico de prevención en activo, de 52 años, casado).

“Mi vida privada va “viento en popa a toda vela”. Mi marido y yo hemos decidido no tener descendencia, correría muchos riesgos en un embarazo. Somos felices igualmente aunque para esta sociedad seamos de Marte. Mis estrategias personales son:

- Pensar en positivo.
- Ser feliz con lo que tengo.
- Darle a los demás siempre que puedo.
- Ser realista y saber hasta dónde puedes llegar.
- Practicar natación.
- Viajar.
- Disfrutar de mis amigos.
- Vivir el día a día, y disfrutar cada momento con intensidad.
- No pensar en cuánto voy a durar sino en la calidad de ese tiempo vivido, pues nadie sabe cuántos años le depara el destino...
- Repartir amor a mis seres queridos y al enemigo.
- Demostrarle a mis padres que todo es posible.
- Hacer casi todo lo que me dicen los médicos y profesionales.
- No esconder nunca mi problema de salud.
- Pensar mucho en mí, y en lo que me conviene para estar bien físicamente, aunque a veces parezca egoísta, tengo que hacerlo.
- En resumen, y como me escribió una amiga de la familia, “que vivas el tiempo que quieras y que quieras el tiempo que vivas”.

(Profesora de audición y lenguaje, de 34 años, casada).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Rodríguez Sacristán J. Psicopatología del Niño y del Adolescente. Vol. 2. 2ª ed. Sevilla: Universidad de Sevilla; 1997. p.1071-88.
2. Martínez Chamorro MJ, Lastra I, Luzuriaga C. Aspectos psicosociales de las enfermedades crónicas en niños y adolescentes. *Informaciones Psiquiátricas*. Cuarto Trimestre 2002;170. Disponible en: [http://www.revistahospitalarias.org/info\\_2002/04\\_170\\_04.htm](http://www.revistahospitalarias.org/info_2002/04_170_04.htm).
3. Kübler-Ross E. Sobre la muerte y los moribundos. Barcelona: Mondadori; 1972.
4. Lazarus, R. Estrés y emoción. Manejo e implicaciones en nuestra salud. Bilbao: Desclee de Brouwer; 2000.
5. Moss RH, Schaefer J A. The crisis of physical illness: an overview and conceptual approach. In: Moos RH, editors. *Coping with Physical Illness 2: New Perspectives*. New York: Plenum;1989.
6. Peebles A, Connett G, Maddison J, Gavin J, editors. *Cystic Fibrosis Care: a Practical Guide*. Edinburgh: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p.109-25.
7. Driscoll KA, Montag-Leifling K, Acton JD, Modi AC. Relations between depressive and anxious symptoms and quality of life in caregivers of children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2009;44(8):784-92.
8. Glasscoe CA, Quittner AL. Intervenciones psicológicas para la fibrosis quística (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
9. Quittner A, Espelage D, Levers-Landis C, Drotar D. Measuring adherence to medical treatments in childhood chronic illness: Considering multiple methods and source of information. *J Clin Psychol Med Settings*. 2000;7(1):41-54.
10. Aznar M. Repercusiones Psicológicas de la enfermedad celíaca en niños y sus familias. [tesis]. Madrid: Universidad Autónoma; 2009.
11. Wong M, Heriot S. Parents of children with cystic fibrosis: how they hope, cope and despair. *Child Care Health Dev*. 2008;34(3):344-54.
12. Balcells M. Estilos familiares en torno al sufrimiento subjetivo y consecuencias psicopatológicas en el niño con enfermedad crónica. *Revista de Psicopatología y Salud Mental*. 2005;1:37-46.
13. Glasscoe C, Smith JA. Through a mother's lens: a qualitative analysis reveals how temporal experience shifts when a boy born preterm has cystic fibrosis. *Clin Child Psychol Psychiatry*. 2008;13(4):609-26.
14. Azcorra I, Salcedo A, coordinadores. *Guía de apoyo y cuidados para enfermos y familiares con fibrosis quística*. 1ª ed. Madrid: Federación Española de Fibrosis Quística; 1998.
15. Hogarty M, MacDonald J, Watters P, Wilson C. Quality of life in young people with cystic fibrosis: effects of hospitalization, age and gender, and differences in parent/child perceptions. *Child Care Health Dev*. 2009;35(4):462-8.
16. Glasscoe C, Lancaster G, Smyth R, Hill J. Parental depression following the early diagnosis of cystic fibrosis: A matched, prospective study. *J Pediatr*. 2007;150(2):185-91.
17. Davidow D. Enfermedad crónica en niños y adolescentes. En: Parmelee DX, editor. *Psiquiatría del Niño y del adolescente*. Barcelona: Hacourt Brace; 1999. p. 283-91.
18. White T, Miller J, Smith GL, McMahon WM. Adherence and psychopathology in children and adolescents with cystic fibrosis. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2009;18(2):96-104.
19. Bones K, Forns D, Chamorro A. Relación entre adherencia al tratamiento, clima familiar y estilos educativos. *Interam J of Psychol*. 2009;43(2):340-9.
20. Tizón JL. Componentes psicológicos de la práctica médica. Barcelona: Bibliária; 1996. p. 87-105.
21. Ovejero A. Relaciones entre el profesional de la salud y el enfermo. En: Barriga Jiménez S, León Rubio JM, Martínez García M, Jiménez de Cisneros I, editores. *Psicología de la Salud*. Sevilla: Sedal; 1990. p.139-58.
22. Castillo Arenal T. *Aprendiendo a vivir. La enfermedad: descubrir las posibilidades que hay en mí*. Barcelona: Ediciones CEAC; 2009.





## Capítulo 37

# ORGANIZACIÓN Y FUNCIONAMIENTO DE LAS UNIDADES DE FIBROSIS QUÍSTICA MULTIDISCIPLINARES

### **Antonio Salcedo Posadas**

Unidad de Neumofisiología y Pruebas Funcionales. Hospital Materno-Infantil Gregorio Marañón. Unidad de Fibrosis Quística Interhospitalaria Hospital Infantil Universitario Niño Jesús- Hospital General Universitario Gregorio Marañón-Hospital Universitario La Princesa. Madrid

### **Adolfo Sequeiros González**

Sección de Neumología Infantil. Unidad de Fibrosis Quística Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid

## INTRODUCCIÓN

La importancia de la organización y funcionamiento de grupos de trabajo multidisciplinares para el control y seguimiento de pacientes con enfermedades crónicas en general y con Fibrosis Quística (FQ) en particular ha sido claramente demostrada y ampliamente debatida y consensuada (1-9). La creación de estos grupos de trabajo multidisciplinar en centros con enfermos crónicos es, por lo tanto, trascendental. Se requiere una clara estrategia de trabajo previamente planificada con la implantación de objetivos claros. Además, se debe definir la previsible problemática que puede aparecer a lo largo de la actuación de este complejo y diverso grupo de expertos, en su camino hacia la mejora de la calidad de vida del enfermo y su familia.

Gracias a esta dinámica de trabajo se ha conseguido un cambio espectacular con mejora, no solo de los aspectos físicos, sino también del componente psicosocial que tan gran participación tiene en todos los enfermos con patología crónica.

Este concepto de equipos interdisciplinares, multidisciplinares o transdisciplinares fue ya acuñado al inicio de los años 70 para mejorar el control y seguimiento de enfermos mentales. Posteriormente, se ha ido ampliando para otros grupos específicos de pacientes como diabéticos, enfermos oncológicos, ancianos, enfermos neuromusculares, pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana, FQ u otros. La selección del grupo de trabajo entre personas especialmente sensibilizadas, entusiastas y con dedicación preferente a la patología en cuestión es el factor más delicado y sustancial, puesto que de su óptima ejecución va a depender la mayor parte de la consecución de los objetivos.

En estos grupos debe ser puesta en marcha una dinámica interpersonal, que haga al equipo lo más compacto y unido posible, manteniendo el respeto entre los especialistas, fomentando la presencia de una gran flexibilidad que permita la participación de todos como individuos y como corporación al mismo tiempo. Por lo tanto, cada profesional debe hacer un esfuerzo para conocer y comprender el papel de cada uno de sus compañeros, compartirlo y respetar su autonomía de forma integrada, obviamente, en la atención interdisciplinar.

Es esencial dar una definición clara de las funciones de cada especialista de la Unidad Especializada, aunque puedan existir entrecruzamientos entre los diferentes expertos con tareas comunes en muchos casos. Así, una mala distribución del trabajo o una escasa coordinación pueden influir muy negativamente en el grupo y en la consecución de sus objetivos. Las relaciones interpersonales pueden llegar a ser una pesada carga, haciendo previsible las grandes dificultades en la puesta en marcha de estos grupos de trabajo multidisciplinarios y los problemas en el mantenimiento de la actividad y eficacia de los mismos. Es además imprescindible, como comentábamos antes, la valoración de previsible problemas para realizar una correcta prevención dirigida al buen funcionamiento del grupo.

Por todo ello, es necesario un estricto control de calidad con evaluaciones periódicas de la efectividad del programa y de la consecución de los objetivos del grupo, teniendo en cuenta la premisa de que todos los equipos multidisciplinarios están en continuo cambio y es básico que los miembros se mantengan al día en el conocimiento de la enfermedad y sigan los protocolos consensuados, no olvidando que, además de los aspectos estrictamente físicos, existen los aspectos educacionales y psicosociales, de gran interés para un correcto funcionamiento.

La puesta en marcha de estas Unidades FQ especializadas, compuestas por un amplio abanico de expertos en las diferentes patologías que pueden afectar a estos pacientes, ha sido uno de los principales factores favorecedores de la buena evolución de estos enfermos y del espectacular aumento en sus expectativas de vida experimentado en las últimas décadas. Es importante resaltar que todo lo que vamos a referir sobre normas de actuación y problemática de estos grupos de trabajo será ampliamente asimilable a diferentes tipos de enfermos no afectos de FQ, con el cambio de ciertos aspectos especiales de cada patología. En todos los casos será primordial la unión de entusiasmo, dedicación, colaboración, capacidad de trabajo en grupo, respeto, y coordinación entre los miembros de la Unidad y los enfermos y sus familias.

Vamos a describir en este capítulo las funciones de los componentes de estas Unidades multidisciplinarias, realizando al mismo tiempo una puesta al día de la situación actual de estos grupos de trabajo y los cambios que han podido acontecer en orden a su mejor funcionamiento.

## COMPOSICIÓN DEL GRUPO DE TRABAJO

A continuación vamos a describir las funciones de los componentes del Grupo de Trabajo de la Unidad FQ (Tabla 1).

Tabla 1	Composicion Unidad FQ
Grupo de trabajo	Coordinador - Diplomado en enfermería
	Director - Neumólogo
	Gastroenterólogo
	Experto en Nutrición y Dietética
	Rehabilitador-Fisioterapeuta
	Trabajador Social
	Psicólogo

### COORDINADOR

El coordinador de la Unidad FQ, en nuestra opinión, va a ser un técnico diplomado en enfermería con dedicación exclusiva, conocimiento de la enfermedad y una especial sensibilidad hacia este grupo de pacientes. Es el núcleo de la Unidad, quien va a encauzar la buena relación y conocimiento entre paciente, familia y especialistas asegurándose de que cada enfermo recibe el mejor cuidado para sus necesidades individuales. Será, por lo tanto, el nexo de unión entre paciente-familia-Servicios de la comunidad-Unidad FQ.

Sus objetivos van a ser la defensa del bienestar del enfermo y su familia, escuchando sus problemas y ofreciendo consejo y soporte a los mismos, contribuyendo al manejo clínico del paciente, estableciendo contacto con el sistema educativo en caso necesario, y participando en proyectos de investigación.

Va a evaluar conflictos con el tratamiento y control de la enfermedad, o valorar problemas psicológicos, sociales o económicos, contactando con las personas del equipo multidisciplinar más adecuadas en cada caso para la resolución de dichas anomalías.

Coordinará al resto de componentes del grupo y asistirá a los pacientes vistos en policlínicas o ingresados en el hospital, favoreciendo el alta precoz y la asistencia en domicilio. Será responsable de la conexión con Asistencia Primaria, organizando la atención domiciliaria (tratamiento intravenoso, nutrición enteral, oxigenoterapia, ventilación no invasiva, manejo de accesos venosos centrales y gastrostomía, asistencia y control evolutivo, asistencia a enfermo terminal,...) y las relaciones con la escuela o el ambiente de trabajo del enfermo y las asociaciones de padres y pacientes.

Otra de sus funciones será la de educar a los pacientes y sus familias, y servir de nexo de unión entre los componentes de la Unidad y otros trabajadores o profesionales relacionados con la enfermedad, ya sean del ámbito hospitalario o pertenecientes a Asistencia Primaria.

El control de los enfermos durante su adolescencia va a recibir gran parte de su tiempo, al igual que una buena planificación de la transición de una Unidad infantil a una Unidad de adultos.

Siempre estará cerca del paciente en momentos difíciles como el diagnóstico, la mala evolución de la enfermedad, conflicto o separación de los padres, nuevas opciones de familia, dificultades económicas, tiempo de espera del trasplante o estadio terminal (10-13).

En resumen, será el enlace del enfermo y su familia con todos los miembros de la Unidad interdisciplinar FQ.

## **DIRECTOR**

La necesidad de un líder que canalice las sensaciones, evalúe los problemas y ponga en marcha las directrices básicas del grupo ha sido claramente definida en las diferentes revisiones del tema (1,2,4,7).

Habitualmente, es el especialista en aparato respiratorio el responsable máximo de la Unidad FQ, aunque puede ser cualquier miembro del grupo con dotes de liderazgo, conocimiento profundo de la enfermedad, y gran capacidad de trabajo, actividad e ilusión por el proyecto.

Como hemos señalado previamente, es importante la comunicación y coordinación entre los miembros de la Unidad a través de este líder que, por otra parte, mantendrá una conexión directa muy importante con el enfermero/a especializado, como núcleo de la Unidad. En muchas ocasiones va a ser él el que enseñe al enfermo y su familia, en sucesivas y no excesivamente prolongadas entrevistas, todo lo relacionado con la enfermedad, insistiendo en los beneficios a corto, medio y largo plazo de su adecuado tratamiento.

Como neumólogo, participará activamente en el diagnóstico y seguimiento de la patología respiratoria, control de la evolución de la función pulmonar, detección y tratamiento de la primoinfección, colonización intermitente o crónica y de las exacerbaciones y complicaciones que surjan a lo largo de su evolución. Será responsable de la implantación y sistematización de un tratamiento agresivo y precoz con la utilización de terapia física en contacto con el rehabilitador y fisioterapeuta, control de la infección, inflamación y viscosidad de las secreciones, e indicación y revisión de la ventilación no invasiva como puente al trasplante pulmonar.



Controlará, además, el cumplimiento de las recomendaciones sobre higiene y plan de control de la infección por todos los miembros de la Unidad y por los pacientes y sus familiares. Otra tarea de este especialista será la organización de programas de actuación con pacientes en fase avanzada de la enfermedad y relación con los Centros de trasplante para asesoramiento.

La educación sanitaria a personal no especializado en esta patología y la docencia dirigida a personal hospitalario y de Asistencia Primaria, con el fin de mejorar el conocimiento de la enfermedad y posibilitar la creación de Unidades especializadas de segundo orden en zonas alejadas de los Centros especializados (1), así como la participación en la creación de Unidades FQ de adultos bien estructuradas y con protocolos consensuados (14,15), deben ser objetivos prioritarios.

Incentivará la participación activa en congresos y reuniones de los diferentes miembros de la Unidad FQ, no debiendo olvidar en ningún momento el afán de investigación con la realización de estudios multicéntricos fruto de la colaboración con otras Unidades FQ o especialistas relacionados.

La instauración de reuniones para discusión y evaluación de los aspectos clínicos, psicosociales y educacionales de los pacientes controlados en la Unidad donde se protocolice la asistencia y se evalúe la efectividad del programa va a ser uno de los aspectos más importantes a llevar a cabo por el director de la Unidad. En nuestra propia experiencia, este fue uno de los caballos de batalla que más dificultades generó hace algunos años, al ser muy difícil en nuestro medio la puesta en marcha de esta dinámica de trabajo donde se intentó, en última instancia, unir la diversidad del grupo para mejorar la asistencia (2). Con el paso del tiempo está perfectamente establecida una reunión semanal para discusión de pacientes, donde se evalúan, aún más que la problemática física con análisis de la afectación respiratoria o digestivo-nutricional, los aspectos psicosociales donde la participación de los diferentes componentes de la Unidad va a ser sustancial para una buena evolución de los enfermos y mejora de la calidad de vida del paciente y su entorno familiar y social.

## **GASTROENTERÓLOGO Y ESPECIALISTA EN NUTRICIÓN**

La relación existente entre una adecuada nutrición, una función pulmonar óptima y el aumento de la supervivencia es por todos conocida.

Es responsabilidad de estos especialistas establecer un adecuado estado nutricional (7,16), sobre todo en etapas con una especial predisposición a padecer problemas nutricionales, como ocurre durante el primer año de vida o durante la adolescencia. Por ello, el gastroenterólogo y el especialista en nutrición van a ser los responsables de la implantación de un programa de tratamiento individualizado para conseguir un crecimiento y desarrollo óptimos. La revisión periódica de la dieta será necesaria en todos los casos, evaluando los diferentes grupos de edad y gravedad de la enfermedad, para prevenir en lo posible la malnutrición y evitar transgresiones dietéticas. Realizará asesoramiento dietético anual con revisión del aporte nutricional. Supervisará las dosis, momento y método de administración de enzimas y ajuste de las mismas en relación al contenido y duración de las comidas. Analizará el hábito intestinal, clínica digestiva y la necesidad de suplementos vitamínicos y minerales. Habitualmente, se ofrecen dietas hipercalóricas sin restricción de grasas acompañadas del aporte de suplementos vitamínicos, oligoelementos y enzimas.

En determinados casos, el gastroenterólogo remitirá al nutricionista, para que realice intervención o soporte nutricional, a pacientes con necesidades especiales, con el fin de sentar la indicación de dietas específicas, suplementos dietéticos, alimentación por sonda nasogástrica o implantación de una sonda de gastrostomía o yeyunostomía, sin olvidar que la ingesta por vía oral es la más fisiológica y la que debe primar siempre que sea posible. En situaciones especiales, la actuación será más agresiva y tutelada, como ocurre durante la época de lactante, adolescencia, embarazo, trasplante, diabetes, desórdenes alimentarios o mala cumplimentación de la dieta.

Será función de estos expertos la información y educación a los padres y pacientes o a sus cuidadores, teniendo en cuenta siempre los hábitos familiares y culturales y la situación económica de la familia. Deberá promocionar los autocuidados conforme el paciente vaya creciendo y entrando en etapas en las que se deberá promover la autonomía.

Al igual que la enfermera de la Unidad participa activamente en el incremento de la asistencia a domicilio, el gastroenterólogo y el especialista en nutrición insistirán también a los padres y pacientes sobre la posibilidad de realizar muchos de estos tratamientos en régimen domiciliario, con una educación y adiestramiento previos adecuados sobre el uso de fórmulas especiales, suplementos y utilización de sondas de gastrostomía.

El especialista en nutrición deberá, finalmente, participar en el entrenamiento, educación y soporte del resto de pertenecientes al grupo especializado, y cooperar activamente en proyectos de investigación relacionados.

## **REHABILITADOR**

La rehabilitación en toda enfermedad crónica es fundamental y va a estar íntimamente relacionada con la buena evolución del enfermo y la mejora de su calidad de vida y supervivencia.

Este especialista es el responsable de organizar un programa multidisciplinar (fisioterapeuta, especialista en terapia ocupacional, resto de componentes de la Unidad FQ) de rehabilitación a estos pacientes de una forma individualizada, intentando conseguir la máxima actividad física y social con la mayor autonomía posible según el estadio de la enfermedad. Estas modalidades de asistencia, que deben ser utilizadas precozmente tras el diagnóstico, utilizan diferentes técnicas y aparatos para la realización de fisioterapia respiratoria, establecen planes de ejercicio gradual e individualizado, e instauran una terapia postural dirigida a la prevención de las deformidades. También, este especialista debe llevar a cabo una buena educación sanitaria encargada de clarificar todos los aspectos relacionados con la FQ, sus síntomas y las posibles terapias físicas (7,17,18).

En cooperación con el paciente y su familia debe desarrollar un programa con un itinerario a corto, medio y largo plazo, individualizado, razonable, efectivo y eficiente que facilite la prevención al incorporarse a la rutina diaria del enfermo con el fin de generar un adecuado cumplimiento (7).

Sus objetivos serán la mejora de la sintomatología y el incremento de la actividad funcional y, consecuentemente, de la actividad personal, en familia y en sociedad. Estos objetivos van a devolver al paciente al mayor nivel posible de funcionalidad, movilizar y drenar las secreciones mediante la fisioterapia respiratoria y el ejercicio aeróbico, prevenir y reducir la disnea, fortalecer los músculos inspiratorios, prevenir deformidades y proporcionar técnicas de relajación y respiración controlada. Realizará un control estricto sobre la utilización de las diferentes técnicas de rehabilitación respiratoria y su cumplimiento, control y dominio efectivo de la tos y expectoración, así como la instauración de técnicas de autocuidado en pacientes mayores y adultos para fomentar su independencia y autonomía.

Además, es necesario, al igual que ocurre con los otros miembros de la Unidad, incentivar proyectos de investigación y evaluación de nuevas técnicas y equipamiento, así como organizar la docencia y enseñanza a enfermos, familiares y personal sanitario relacionado, sobre los cuidados específicos a llevar a cabo.

## **TRABAJADOR SOCIAL**

La labor de este especialista es también esencial en la asistencia multidisciplinar del paciente afecto de FQ. Esta enfermedad tiene importantes momentos en su curso evolutivo con implicaciones psicosociales que pueden ser adecuadamente prevenidas con un planteamiento serio. Será función primordial suya mantener y promover el bienestar emocional del paciente y de su familia; particularmente en los momentos críticos perfectamente

definidos, como el momento del diagnóstico, la entrada en el colegio, adolescencia, transición y paso a etapa adulta con su problemática inherente (independencia de la familia, trabajo a tiempo parcial o total, relación de pareja, planificación familiar, agravamiento de la enfermedad, situación terminal, trasplante y asistencia a la familia tras el fallecimiento del paciente).

Todos estos objetivos pueden conseguirse con las entrevistas habituales, ya sean individuales con los padres, hermanos o enfermo, o mediante trabajos en grupo.

También, en comunicación con diferentes asociaciones gubernamentales o privadas, dirigirá al paciente y a la familia hacia programas de rehabilitación y ayuda financiera con el fin de conseguir un bienestar y una preparación para una vida independiente en la etapa adulta. Cuidará e incentivará la promoción para conseguir el certificado de minusvalía e información de las condiciones y beneficios a favor del empleo en el momento de la incorporación al mercado laboral. Vigilará también, para que el grado asignado de discapacidad y su mantenimiento sea el correcto con todos sus beneficios sociales, fiscales y en el ámbito de la vivienda, sobre todo en los momentos de ruptura de la unidad familiar o ante la eventualidad de un trasplante.

El asesoramiento continuo en la escuela y en el centro de trabajo con el fin de prevenir situaciones conflictivas será también función de este especialista.

Debe servir de conexión entre el hospital y el domicilio realizando visitas domiciliarias con el fin de conocer las características del lugar donde vive el enfermo y conectar con los servicios sociales con la finalidad de mejorar su entorno y dar las señales de alarma pertinentes en caso de situación anormal que impida ciertas actuaciones relacionadas con diversos tratamientos domiciliarios. Todos estos hallazgos deben ser transmitidos al grupo multidisciplinar con el fin de poner en marcha las actuaciones necesarias para intentar mejorar la situación. Sobre todo, se debe intensificar la colaboración con el psicólogo como complemento para minimizar los problemas psicosociales tan frecuentes en estos enfermos y su medio (7).

## **PSICÓLOGO-PSIQUIATRA**

Es ampliamente conocido el impacto emocional que sobre el paciente y la familia tiene el diagnóstico de FQ, las limitaciones que la enfermedad impone, las exigencias de adaptación que su manejo requiere y la sobrecarga adicional de responsabilidades que deben asumir y que pueden entorpecer el ajuste del niño en todas las áreas de su desarrollo o del adulto en las diferentes fases de su vida (19).

Habitualmente será el diplomado en enfermería el encargado de dar la voz de alarma sobre la necesidad de asistencia psicológica del enfermo o de su familia. Se pondrá en contacto con el experto indicado para cada caso, sin necesidad en muchas ocasiones de acudir al psicólogo, evaluando la problemática y el entorno social, escolar o de trabajo. En casos especiales, con aparición de sufrimiento importante en el binomio paciente-familia, con aparición de depresión o ansiedad o trastornos emocionales, la consulta con el psicólogo será ineludible. También los problemas graves de adherencia al tratamiento o alteraciones en la alimentación serán tratados por el mismo profesional.

Hemos hablado antes de la importancia del apoyo especializado en el momento del diagnóstico, pero mucho más necesaria es la labor del psicólogo durante la adolescencia, encrucijada de situaciones tan importantes como la asunción de responsabilidades propias del adulto, compromiso de cumplimentar su medicación asiduamente, establecimiento de un horario para la realización de fisioterapia respiratoria y terapia inhalada, implantación de una dieta correcta y forma adecuada de administrarse los enzimas pancreáticos. Situaciones enfrentadas a la postura de sumisión infantil establecida durante años sin dejarle opinar o participar de los problemas vividos con su enfermedad al prevalecer el criterio proteccionista de los padres.

Cuando la enfermedad progresa, se produce un deterioro físico que con el paso del tiempo afecta el bienestar y calidad de vida del paciente y su entorno, desencadenando alteraciones emocionales más o menos graves que obligan a poner en marcha todo tipo de recursos, no solo físicos, sino cognitivos y emocionales para manejar el estrés que conlleva el paso desde el diagnóstico inicial y agravamiento de la enfermedad hasta la muerte del paciente (7).

La actuación específica del psicólogo va a ir encaminada a ayudar a las familias ante las reacciones de adaptación que producen los momentos críticos de la enfermedad, bien de forma individual o a través de grupos de autoayuda. Además, este especialista asesorará a la familia en el desarrollo de habilidades que permitan controlar la situación y evitar conductas sobreprotectoras. También será el responsable de la detección de grupos de riesgo por falta de estrategias de afrontamiento o por la presencia adicional de psicopatología, con el fin de implantar orientaciones o intervenciones especializadas, así como evaluar el bienestar emocional de los padres y pacientes con el fin de detectar potenciales dificultades de adaptación y mejorar su calidad de vida. Participará en la educación e investigación específicas de su campo de acción. Por último, el asesoramiento e intervención sobre las dificultades psicológicas, emocionales y del comportamiento debe estar siempre basado en la evidencia científica disponible (7).

En nuestro centro, los pacientes y sus familiares en los que algún miembro del grupo central o cooperador detecta problemas emocionales importantes, son atendidos por el psicólogo el mismo día que acuden a la revisión reglada. Además, el psicólogo es parte esencial en las reuniones semanales de la Unidad FQ donde aportará su conocimiento acerca de los aspectos psicológicos de los enfermos y actuará sobre la problemática de la dinámica del grupo de trabajo, con sus complejidades, conflictos y traumas.

## COMPOSICIÓN DEL GRUPO COOPERADOR

En lo que hace referencia al **Grupo Cooperador** (Tabla 2), habitualmente no suele haber grandes problemas en su organización, ya que en hospitales generales los diferentes especialistas podrán atender los diversos problemas relacionados con sus especialidades. Además, la problemática de organización y relación entre ellos obviamente no va a existir, al ser la suya una actuación puntual en casos seleccionados (2). Como hemos comentado previamente, es muy conveniente la educación y puesta al día de todos los especialistas implicados en el seguimiento de esta enfermedad mediante la elaboración de protocolos, seminarios y reuniones que serán responsabilidad del director de la Unidad.

Tabla 2	Composicion Unidad FQ
Grupo cooperador	Genetista
	Microbiólogo
	Psiquiatra
	Unidad de trasplante
	ORL
	Obstetra
	Reumatólogo
	Urólogo
	Endocrinólogo
	Radiólogo
	Cirujano
	Atención Primaria

La conexión y comunicación con **Atención Primaria** (20, 21) debe estar resuelta con la creación de un programa de Asistencia Domiciliaria que conseguirá una mejora de la calidad de vida y autonomía de estos pacientes y de sus familias (beneficio psicosocial) y la consecución de una clara disminución de los costes para el Sistema de Salud y el propio hospital (beneficio económico). Con este modelo de asistencia en el domicilio, el enfermo continúa su

vida normal en el trabajo o en la escuela con una mayor independencia y confort. Además, disminuye el tiempo de hospitalización con el subsiguiente descenso de los costes y la disminución de los riesgos de infección. La asistencia programada a domicilio debe llevarse a cabo por un grupo multidisciplinar constituido por una enfermera especializada y un médico responsable que pueden proceder del propio hospital, de los componentes de la misma Unidad o de Atención Primaria, según esté estructurada dicha asistencia en cada zona sanitaria. Como es comprensible, la comunicación adecuada y fluida entre el hospital y Atención Primaria es imprescindible para un adecuado funcionamiento del programa.

Es evidente el vínculo que se crea entre los especialistas pediátricos con el paciente y su familia con el paso del tiempo. Se impone, por lo tanto, la necesidad de programar de una manera gradual la “etapa transicional” a la **Unidad de Adultos FQ** para poder romper ese vínculo tan complejo y lleno de conflictos de dependencia mutua. Esta conexión con la Unidad de Adultos debe seguir las normas ya establecidas en diferentes comunicaciones y consensos con la implantación de consultas transicionales y una adecuada comunicación con los especialistas en medicina del adulto, como ya manifestamos anteriormente (22-24).

En otros apartados de este libro se desarrollarán convenientemente estos dos últimos temas.

## CONCLUSIONES

- Es fundamental el trabajo coordinado en equipo para conseguir los objetivos planteados en todo grupo multidisciplinar de control y seguimiento de enfermos crónicos. Con la puesta en marcha de estos equipos se mejora la calidad de vida del enfermo y su entorno familiar y social incrementando sobremanera la supervivencia.
- Existen dos núcleos clave de la actuación de la Unidad multidisciplinar, el colectivo de expertos y el binomio paciente-familia y sociedad. Los riesgos inherentes a las interrelaciones entre estas dos agrupaciones deben ser conocidos para instaurar una prevención adecuada. Los conflictos entre los especialistas pueden surgir con mayor o menor asiduidad impidiendo una asistencia cualificada. Además, puede existir una inadecuada comunicación o transmisión de la información al paciente o su familia generando conflictos psicosociales añadidos a la propia enfermedad.
- El conocimiento de todas estas previsible situaciones servirá de ayuda a los componentes de la Unidad para aliviar la ansiedad y dar bienestar y equilibrio a sus actuaciones en general, con reciprocidad por parte del resto del grupo. Todo ello repercutirá en la búsqueda de la excelencia en la asistencia de estos complejos enfermos.
- La conexión con Atención Primaria, la organización de la asistencia domiciliaria y la instauración de consultas transicionales de paso a Unidades de Adultos son cuestiones de extraordinaria importancia que deben ser promovidas.
- El objetivo global de todo equipo especializado consiste en incrementar la participación de padres y pacientes en el control de la enfermedad y aumentar la asistencia fuera del hospital con la última finalidad de mejorar su calidad de vida sin olvidar en ningún momento la estabilidad del grupo multidisciplinar.

## BIBLIOGRAFÍA

1. The CF Trust's Clinical Standards and Accreditation Group. Standards for the clinical care of children and adults with cystic fibrosis in the UK. CF Trust Guidelines/Statements. London: Cystic Fibrosis Trust; 2001.
2. Salcedo A. Unidades de Fibrosis Quística: Organización y funcionamiento. *An Esp Ped.* 1994;41:222-30.
3. Cystic Fibrosis Foundation guidelines for patient services, evaluation, and monitoring in cystic fibrosis centers. The Cystic Fibrosis Foundation Center Committee and Guidelines Subcommittee. *Am J Dis Child.* 1990;144(12):1311-2.
4. Madge S, Khair K. Multidisciplinary teams in the United Kingdom: problems and solutions. *J Pediatr Nurs.* 2000;15(2):131-4.
5. Implementation of cystic fibrosis services in developing countries: memorandum from a Joint WHO/ICF(M)A meeting. *Bull World Health Organ.* 1997;75(1):1-10.
6. Jefferies H, Chan KK. Multidisciplinary team working: is it both holistic and effective? *Int J Gynecol Cancer.* 2004;14(2):210-1.
7. Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H; Consensus Committee. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros.* 2005;4(1):7-26.
8. Madge S, Khair K. Multidisciplinary teams in the United Kingdom: problems and solutions. *J Pediatr Nurs.* 15(2):131-4.
9. Cohen-Cymerknoh M, Shoseyov D, Kerem E. Managing cystic fibrosis: strategies that increase life expectancy and improve quality of life. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(11):1463-71.
10. McCullough C, Price J. Caring for a child with cystic fibrosis: the children's nurse's role. *Br J Nurs.* 2011;20(3):164-7.
11. The UK Cystic Fibrosis Nurse Specialist Group. National consensus standards for the nursing management of Cystic Fibrosis. CF Trust Guidelines/Statements. London: Cystic Fibrosis Trust; 2001.
12. Cowlard J. The role of the cystic fibrosis nurse specialist. *Nurs Times.* 2002;98(12):62-3.
13. The UK Cystic Fibrosis Nurse Specialist Group. Summary of National Consensus Standards for the Nursing Management of Cystic Fibrosis. Standards for the clinical care of children and adults with cystic fibrosis in the UK. The CF Trust's Clinical Standards and Accreditation Group. CF Trust Guidelines/Statements. London: Cystic Fibrosis Trust; 2001. Appendix C: 31-41.
14. Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B, Simon RH, Rodman D. Cystic fibrosis adult care: consensus conference report. *Chest.* 2004;125(1 Suppl):15-39S.
15. Salcedo A, Neira MA, Sequeiros A, Girón R. Importancia de la creación de Unidades de Fibrosis Quística de Adultos. *Arch Bronconeumol.* 1997;33:247-50.
16. Dietetic Management of Cystic Fibrosis. Summary of Recommendations of the UK Cystic Fibrosis Dietitians' Interest Group. Standards for the clinical care of children and adults with cystic fibrosis in the UK. The CF Trust's Clinical Standards and Accreditation Group. CF Trust Guidelines/Statements. London: Cystic Fibrosis Trust; 2001. Appendix E: 50.
17. Summary of the Clinical Guidelines for the Physiotherapy Management of Cystic Fibrosis. Recommendations of a Working Group. October 2000. Standards for the clinical care of children and adults with cystic fibrosis in the UK. The CF Trust's Clinical Standards and Accreditation Group. CF Trust Guidelines/Statements. London: Cystic Fibrosis Trust; 2001. Appendix D: 42-9.
18. Volsko TA. Cystic fibrosis and the respiratory therapist: a 50-year perspective. *Respir Care.* 2009;54(5):587-94.
19. Consensus Statement on the Provision of Psychological Services within CF Teams. British Psychosocial Professionals Group. Standards for the clinical care of children and adults with cystic fibrosis in the UK. The CF Trust's Clinical Standards and Accreditation Group. CF Trust Guidelines/Statements. London: Cystic Fibrosis Trust; 2001. Appendix F: 51-2.
20. Kaslovsky R, Sadof M. How to best deliver care to children with chronic illness: cystic fibrosis as a model. *Curr Opin Pediatr.* 2010;22(6):822-8.
21. Grosse SD, Schechter MS, Kulkarni R, Lloyd-Puryear MA, Strickland B, Trevathan E. Models of comprehensive multidisciplinary care for individuals in the United States with genetic disorders. *Pediatrics.* 2009;123(1):407-12.
22. Salcedo A, Neira MA, Sequeiros A, Girón R. Transición etapa infantil a etapa adulta en fibrosis quística. *An Esp Ped.* 1996;45:455-8.
23. Conway SP. Transition programs in cystic fibrosis centers. *Pediatr Pulmonol.* 2004;37(1):1-3.
24. Tuchman LK, Schwartz LA, Sawicki GS, Britto MT. Cystic fibrosis and transition to adult medical care. *Pediatrics.* 2010;125(3):566-73.



## Capítulo 38

---

# ORGANIZACIÓN DE LA ASISTENCIA A DOMICILIO

---

### **Jose Luis Séculi Palacios**

Unidad de Neumología y Fibrosis Quística. Servicio de Pediatría  
Hospital San Juan de Dios. Barcelona

### **Carlos Martín de Vicente**

Unidad de Neumología Pediátrica y Fibrosis Quística  
Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

## INTRODUCCIÓN

Es bien conocido que en el control del enfermo con Fibrosis Quística (FQ) se utilizan múltiples tratamientos que han conseguido que la esperanza de vida de estos pacientes aumente considerablemente en los últimos años (1). La mayoría de estos tratamientos han de ser administrados diariamente y en varios períodos del día, siendo fundamental el cumplimiento del mismo para mejorar la evolución y supervivencia. La disciplina y constancia que exige esta enfermedad puede suponer un esfuerzo importante para ellos, y por eso a la búsqueda de nuevas moléculas y tratamientos para la FQ, se le añade también la búsqueda de sistemas novedosos que a su vez disminuyan el tiempo y duración de las sesiones de tratamiento.

Las características clínicas de la FQ, principalmente por las reiteradas sobreinfecciones respiratorias que derivan a la insuficiencia respiratoria crónica, hace que muchos de estos pacientes utilicen tratamientos de amplio uso hospitalario en su propio domicilio, siendo el ejemplo claro la antibioterapia intravenosa, lo que evidentemente supone una mayor comodidad y mejora en la calidad de vida para ellos y sus familiares, además de reducir el gasto sanitario que supondría el ingreso hospitalario para estos procedimientos (2,3), la mayoría de larga duración.

En este capítulo se expondrán las estrategias terapéuticas más empleadas a domicilio que, como principal objetivo, tienen mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes y de aquellos que conviven con la enfermedad.

## VENTAJAS E INCONVENIENTES

Como cualquier tipo de tratamiento, nos encontraremos con unos pros y contras que se analizarán de forma individualizada en cada paciente.



Las ventajas son:

- Mejora de la calidad de vida (4,5). Una parte fundamental es intentar al máximo no modificar la rutina diaria y contribuir al bienestar del enfermo. El hecho de efectuar el tratamiento en su domicilio y en su propio ambiente permite mayor comodidad en muchos aspectos: comidas, horas de sueño, flexibilidad de horarios, mayor libertad de movimientos, etc.
- Disminución del gasto sanitario (5). Derivado del menor número de días de ingreso hospitalario.
- Menor riesgo de infecciones nosocomiales. Por la menor exposición a los microorganismos típicos de la enfermedad u otros de transmisión hospitalaria.
- Igual efectividad que el tratamiento hospitalario. Son muchos los artículos que así lo confirman, sobre todo en relación al tratamiento intravenoso domiciliario (6-10).

Los inconvenientes son:

- Cambios de horario o de dosis de medicación. En la instrucción debería insistirse en la disciplina para evitar fracasos terapéuticos.
- Reacciones adversas a medicamentos intravenosos. Este riesgo disminuye si se administra la primera dosis en el hospital, sobre todo cuando se trate de un medicamento nuevo para el paciente.
- Mayor estrés psicológico para el enfermo y su familia. Se debería individualizar cada caso y evitar estas terapias en aquellos que no exista una motivación clara para ello.
- Menor posibilidad de monitorización. No hay ni mucho menos los controles rigurosos que se puedan tener en el hospital en relación a constantes clínicas.
- Menor intensidad en ciertos tratamientos como la fisioterapia respiratoria.

Sobre estos puntos hay una extensa bibliografía (6-15) que deja todavía un debate abierto sobre el tratamiento en domicilio de la FQ, pero la experiencia indica que cada vez son más los centros que optan por esta opción y que aporta mayores beneficios sobre los pacientes.

## SELECCIÓN DE PACIENTES

No todos los enfermos con FQ son subsidiarios de realizar el tratamiento a domicilio, ya que estos deberían reunir unas características específicas para poder incluirlos en el programa (16):

- Alta motivación. Debe ser una característica fundamental en el paciente y/o la familia para el éxito del tratamiento. Nunca se les obligará a ello y podrán ser libres de aceptarlo. La información que puedan recibir por parte del equipo integrante de la Unidad de FQ o de otros pacientes es importante para el éxito del mismo. Las excesivas dudas o inseguridades contraindicarán este tipo de actuaciones.
- Ambiente psicosocial adecuado. La familia y el enfermo deben estar física y mentalmente preparados para asumir estas intervenciones.
- Mínimas normas de higiene en el ambiente domiciliario. La asepsia es indispensable para evitar complicaciones como infecciones respiratorias o sistémicas, sobre todo en lo relacionado con las vías intravenosas y los sistemas de nebulización o de ventilación mecánica no invasiva.
- Capacidad de comunicación fluida con la Unidad de FQ. Se hará mediante contacto telefónico para resolver problemas que puedan surgir en el domicilio.
- Acceso próximo a un centro sanitario. En caso de complicaciones durante el tratamiento para un abordaje rápido de las mismas.

## ENTRENAMIENTO

El paciente y su familia deberán someterse a un adiestramiento que asegure la buena consecución del tratamiento en el domicilio (16). Muchos de ellos acaban aprendiendo muchas de las técnicas que luego se aplicarán en su propia casa como consecuencia de los ingresos que durante muchos años han sufrido. Se deberá encontrar el momento más adecuado para proponérselo. El tiempo que se empleará y la manera de hacerlo dependerán mucho del nivel sociocultural de los “alumnos”. El instructor utilizará siempre un lenguaje claro y sencillo y podrá ayudarse de fotos o vídeos explicativos para facilitar la comprensión.

La instrucción se hará sobre todo cuando se trate de la administración de algún fármaco (intravenoso o inhalado), en el propio hospital, durante 24-48 horas de ingreso o durante unas horas en Hospital de Día. El motivo es comprobar que no exista ningún efecto adverso a medicaciones, y asegurar que se puede hacer el tratamiento en casa.

Las personas encargadas de instruir al paciente y familiares serán aquellos profesionales sanitarios con mayor experiencia en el tratamiento indicado y que estén más habituados a realizarlo en el hospital. Para poner unos ejemplos, en la antibioterapia intravenosa, la enfermería se encargará de explicar el funcionamiento de los sistemas de infusión, de la preparación de la medicación, de las medidas de higiene, de la manipulación de catéteres, etc. En cuanto a los aparatos de ventilación no invasiva, deberá ser el médico quien ajuste la modalidad, elija el tipo de interfase más adecuado, establezca los parámetros, explique los tipos de alarma y observe la adaptación del enfermo al tratamiento. Para las técnicas de fisioterapia, deberán ser un rehabilitador y un fisioterapeuta expertos en aparato respiratorio los encargados de explicar y de ajustar los nuevos aparatos de fisioterapia, y los chalecos vibratorios para incrementar el aclaramiento mucociliar.

Es importante que conozcan las posibles complicaciones o efectos adversos e informar de los signos de alarma para que consulten al especialista o para que acudan al centro médico más cercano o, si es posible y no surge una urgencia vital, a la Unidad de FQ de referencia.

## MATERIAL PROPORCIONADO

Hay dos maneras de suministrar el material necesario:

- A través del propio hospital: aquí se incluyen los sistemas de infusión intravenosa y los fármacos intravenosos e inhalados.
- A través de empresas de oxigenoterapia: todas ellas proporcionan el material relacionado con los nebulizadores, oxigenoterapia, aparatos de fisioterapia y ventilación no invasiva.

## SEGUIMIENTO

Es necesario que durante el tratamiento en domicilio el equipo de la Unidad de FQ pueda hacer un control de los avances y la evolución con el mismo.

Las Unidades de FQ deberían hacer el seguimiento a través de varias vías:

- Contacto telefónico. Han de tener posibilidad de contactar de manera fluida para poder resolver las dudas y problemas.
- Visitas programadas a la Unidad de FQ. Una vez iniciado el tratamiento a domicilio, la visita al hospital tendrá que hacerse 5 o 7 días después, y se hará para comentar dudas o dificultades que hayan surgido, controlar cambios clínicos y de función pulmonar, reponer medicación, comprobar cumplimiento, etc.

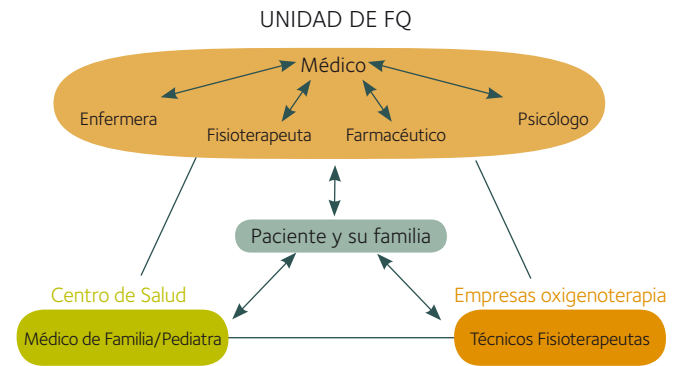
- Equipo de soporte domiciliario. No todas las Unidades de FQ disponen de esta opción, pero el profesional encargado del tratamiento debería revisar en el domicilio aspectos básicos para la buena consecución del mismo. La mayoría de empresas de oxigenoterapia ya se encargan de la revisión de sus aparatos por técnicos especializados y estos contactan con el equipo sanitario responsable del paciente para comentar los problemas que hayan podido aparecer.

## ORGANIGRAMA

El éxito de estos tratamientos depende plenamente de la coordinación y comunicación entre una serie de profesionales (Fig. 1). El equipo o personal necesario para llevar a cabo el tratamiento a domicilio tendría que estar formado por:

- Una enfermera, generalmente de la Unidad de FQ, aunque según la disponibilidad de cada centro puede ser de hospitalización, de Hospital de Día o de Atención Primaria.
- Un médico de la Unidad de FQ.
- El resto de profesionales implicados en el tratamiento: fisioterapeuta, farmacéuticos, psicólogos, asistente social, médico de ambulatorio.

FIGURA 1



Esquema de organización de profesionales implicados en los tratamientos a domicilio.

## TRATAMIENTO MÉDICO

Una vez obtenido el consentimiento informado, el tratamiento se basará en:

- Tratamiento antibiótico intravenoso.
- Medicación nebulizada, principalmente antibióticos.
- Nutrición.
- Fisioterapia respiratoria.
- Oxigenoterapia.
- Ventilación mecánica no invasiva (VNI).

**Tratamiento antibiótico intravenoso.** Precisaré de un material fungible: guantes estériles si se va a actuar sobre una vía central, jeringuillas, agujas, gasas, apósitos transparentes para visualizar mejor la vía, esparadrappo y antisépticos (povidona yodada o clorhexidina al 2%). Para el acceso venoso disponemos de palomitas que, al ser metálicas y rígidas, es fácil que rompan la vía periférica o ser causa de flebitis; se usarán para, en momentos puntuales, pasar medicación y retirarla. En caso de acceso venoso difícil o en pacientes que reciban ciclos antibióticos muy frecuentes se utilizan preferentemente la vía central con acceso periférico (Venocath®) o reservorio subcutáneo tipo Port-a-Cath® (16). Lo más frecuente es utilizar avocaths o catéter periférico tipo bránula, que son de poliuretano y llevan un fiador que se retira una vez canalizada la vena; su elasticidad y longitud permiten mantenerse los 15-21 días que suele durar el tratamiento antibiótico endovenoso. Para sellar la vía se utiliza solución salina fisiológica o heparina; su utilización dependerá de si la pauta es frecuente o si es cada 24 horas o más. Siempre es muy importante realizar un buen lavado de manos.

Existen cuatro sistemas de infusión para la terapia antibiótica intravenosa domiciliaria (TAIVD). Los convencionales con goteo por gravedad, que son fáciles de utilizar aunque incómodos, y las bombas de infusión, que también son fáciles de utilizar, poco pesadas y portátiles y que incluso permitirían la alimentación parenteral en domicilio. El tercer dispositivo consiste en unos balones de poliisopreno que se hinchan al introducir el antibiótico

en un volumen determinado que, una vez conectados a la vía intravenosa, se van vaciando por la propia presión del poliisopreno y en un tiempo determinado que no excede de los 60 minutos (Intermate® y Homepump® eclipse) (Fig. 2); es además cómodo, portátil, desechable, no electrónico, seguro y eficaz, permitiendo al paciente una mayor independencia y movilidad durante su administración. Los antibióticos a utilizar y sus dosis son los mismos que los utilizados para la colonización por *Pseudomonas*, desarrollada en otro capítulo del libro. También se utilizan vancomicina o teicoplanina para *Staphylococcus aureus* meticilin resistente y anfotericina B, en cualquiera de sus tres formulaciones: desoxicolato, lipídica o liposomal, para infecciones fúngicas. El cuarto sistema, más arriesgado y poco utilizado actualmente, aunque beneficioso para el enfermo si se utiliza correctamente, consiste en la infusión en bolus mediante jeringa (18). La medicación puede prepararse en casa o en la farmacia hospitalaria.

Los controles se hacen mediante una visita semanal programada de la enfermería en el domicilio del paciente o en la Unidad de FQ del hospital y siempre teniendo un contacto telefónico entre el paciente y la Unidad de FQ. Las complicaciones suelen estar a nivel de la zona de inserción de la vía por pérdida de la vía o inflamación. El tratamiento endovenoso domiciliario es menos costoso en comparación con el hospitalario (5). Las medidas de calidad de vida son especialmente importantes en este contexto, siendo mejores cuando el tratamiento se administra en el hogar. Sin embargo, estos resultados deben ser interpretados con precaución, como la evaluación de la disnea, la fatiga, o la emoción, que dieron peores resultados para el tratamiento en el domicilio. Dos factores pueden haber contribuido a esto: la fatiga, lo que podría deberse a una mayor actividad general (trabajo doméstico y de las ocupaciones sociales), y los sentimientos de bajo nivel de control sobre la enfermedad (19).

**Medicación nebulizada.** Ya desarrollada en otro apartado del libro. Las empresas distribuidoras se encargan de su mantenimiento y control. Requieren unas normas básicas de medidas higiénicas: lavado de manos, manipulación de fármacos o de las soluciones para inhalar y lavado del material utilizado con un secado minucioso con secador y/o papel de cocina, teniendo en cuenta la ubicuidad de *Pseudomonas aeruginosa* en las zonas húmedas.

La última generación de nebulizadores con membrana vibrante es más silenciosa, acorta el tiempo de nebulización, de tamaño más reducido, con sistema de alimentación a través de baterías e incluso se pueden conectar a la batería del coche, lo que los hace más cómodos, de fácil manejo y más fácil transporte (Fig. 3).

**Nutrición (20).** A nivel domiciliario se han de controlar aquellos pacientes portadores de gastrostomía (botón gástrico) o sonda nasogástrica para un aporte suplementario adecuado. En cuanto al botón gástrico, enfermería debe controlar y supervisar la revisión del estoma, su limpieza e higiene y controlar el aporte alimenticio correcto, dando las normas adecuadas a la familia; periódicamente se realizarán controles de glucemia e iones por

FIGURA 2



Dispositivo de infusión domiciliario.

micropunción capilar. Son básicas las normas de educación a la familia sobre el control de la correcta colocación de sondas o botón, las normas de limpieza e higiene de la zona para evitar escoriaciones y la actuación en caso de accidente por rotura o salida de la sonda.

FIGURA 3 A



Nebulizador de membrana I-neb®.

FIGURA 3 B



Nebulizador de membrana e-flow®.

Existen bombas de diferentes casas comerciales para la administración de suplementos que son muy útiles e incluso funcionan con batería, son de pequeño tamaño, bajo peso y disponen de alarma en casos de oclusión, recipiente vacío o batería descargada. Otra opción será la administración por efecto de la gravedad para los suplementos por botón. Llegados a la situación de colocar un botón gástrico, por no ser suficiente el correcto aporte calórico por boca, tenemos a favor un mejor resultado nutricional, más tranquilidad y confort, y mejor calidad de vida. Como inconvenientes tendremos la posibilidad de rotura, de salida accidental o de infección, y la incomodidad de tener que trasladarse al hospital si se precisa revisar el botón. Los suplementos se suelen administrar durante el sueño nocturno procurando la mayor estabilidad familiar posible.

**Fisioterapia respiratoria.** Es uno de los pilares del tratamiento en FQ y que, a diferencia de otros tratamientos de fisioterapia respiratoria, el paciente debe realizar cada día y, si está en proceso de exacerbación, varias veces al día. Su objetivo no es solo drenar secreciones, sino también mejorar la mecánica ventilatoria y evitar deformidades de la caja torácica.

Existen diferentes técnicas según la edad y la situación del paciente. Si el niño no es colaborador, el fisioterapeuta de su centro de referencia enseñará a la familia las técnicas de drenaje de secreciones para que así tengan un recurso en casa con el que poder ayudar al niño y, en caso de empeoramiento, acudir a la consulta de su Unidad, o el fisioterapeuta irá al domicilio para realizar y supervisar el tratamiento.

Cuando el paciente empieza a colaborar, se introducirán los ejercicios respiratorios que en un principio se realizarán a través del juego y se empezarán a enseñar técnicas de drenaje de secreciones para que a la larga los realice de manera autónoma. Estas técnicas irán desde el drenaje autógeno (21), técnica de ciclo activo, ejercicio de débito inspiratorio controlado y uso de aparataje de presión espiratoria positiva (flutter, acapella) hasta la incentivación del trabajo de la musculatura inspiratoria y ejercicios de corrección postural (22). Todo esto se realiza bajo la supervisión de los fisioterapeutas de los centros de referencia de una manera puntual, y por la enfermera o el fisioterapeuta en el domicilio con una frecuencia semanal, en un principio y si es posible, con el objetivo de poder integrar este tratamiento dentro de la vida de las familias sin que estas tengan que desplazarse a la Unidad de referencia. La fisioterapia domiciliar es una de las claves para conseguir una buena adherencia al tratamiento, ya que se puede controlar cómo se realiza la terapia dentro del ambiente del niño que es donde él lo tendrá que hacer también de

forma autónoma. De esta manera, se consigue la cumplimentación del tratamiento, se controla su buena ejecución y se mejora la calidad de vida del paciente y su familia (23).

**Oxigenoterapia (24).** Al igual que los nebulizadores, las empresas distribuidoras son las encargadas del control y mantenimiento de la oxigenoterapia. Los estudios sobre los efectos del tratamiento con oxígeno nocturno sobre aspectos psicosociales, cognitivos y conductuales de la vida cotidiana no demostraron mejoría en los cuestionarios estandarizados (25). Otros estudios mediante cuestionario estructurado no estandarizado confirmaron que menos pacientes del grupo con oxigenoterapia presentaban absentismo escolar o laboral.

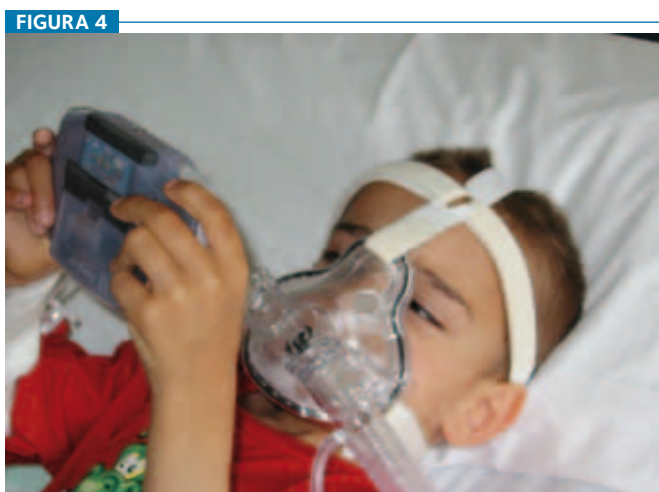
La misión de la enfermería domiciliaria consistirá en el control con pruebas objetivas monitorizables sobre la hipoxemia en reposo, vigilia o durante el sueño y, si es posible, con el ejercicio. Generalmente, los pacientes con hipoxemia nocturna presentan hipoxemia con el ejercicio; será preciso realizar una polisomnografía nocturna para su demostración. En casos de hipercapnia, es muy útil la ventilación mecánica no invasiva. Las fuentes de oxígeno domiciliarias suelen ser: el concentrador estático que toma aire del ambiente y concentra el oxígeno, el oxígeno líquido que nos permitirá llenar las denominadas mochilas que facilitan la movilidad y el transporte, y la clásica bombona o bala con oxígeno comprimido y que cada vez se utiliza menos. Para facilitar la autonomía y movilidad del paciente, además de la mochila, existen los concentradores portátiles, que se recargan fácilmente en una fuente eléctrica y disponen de baterías; son más manejables que las mochilas, pudiéndose llevar en bandolera. Su administración es a través de cánulas nasales (“gafas nasales”).

**Ventilación mecánica no invasiva (VNI).** En 1991, *Hodson et al.* fueron los primeros que publicaron la utilización de ventilación con mascarilla nasal en pacientes con FQ e insuficiencia respiratoria terminal a la espera de trasplante pulmonar. Resultó eficaz manteniendo la supervivencia hasta la espera de un donante (26). Desde entonces, la VNI ha aumentado su utilización tanto en la insuficiencia respiratoria aguda (27), como en el paciente crónico (28), sobre todo en casos de hipercapnia. Se ha demostrado su beneficio como apoyo a la musculatura respiratoria durante la fisioterapia respiratoria (29). Incluso su utilización durante el tratamiento nebulizado puede mejorar el depósito del fármaco a nivel pulmonar (30).

Para la VNI se precisa de un respirador que proporcione un flujo de aire a través de una mascarilla acoplada a la nariz del paciente.

Las modalidades de ventilación más utilizadas en FQ son CPAP (*Continuous Positive Airway Pressure*) y BiPAP (*Bi-level Positive Airway Pressure*), esta última preferentemente.

El sistema BiPAP genera dos niveles de presión, uno en la inspiración (IPAP) y otro en la espiración (EPAP); en general es activado con el esfuerzo inspiratorio del paciente y permite la sincronización con la respiración espontánea del enfermo mediante un “trigger” de flujo muy sensible. Los niveles de presión suelen oscilar: IPAP entre 12 y 20 cm de H<sub>2</sub>O y EPAP entre 6 y 8 cm de H<sub>2</sub>O. La adaptación siempre es buena después de un período de aprendizaje en el hospital que no suele pasar de 2-3 días; en niños pequeños un poco más, en parte debido a la falta de colaboración en los estadios iniciales. El flujo del respirador le llega al paciente a través de una mascarilla nasal con sistema de sujeción, que le permite mantener la expectoración de forma más comfortable; en escasas ocasiones se recurre a la



Adaptación a la VNI en Pediatría.

maskarilla nasobucal con buena adaptación también (Fig. 4). Existen mascarillas de diferentes tamaños aptas para Pediatría. Como efectos secundarios puede aparecer aerofagia y fugas que harán disminuir la eficacia de la ventilación. Estas fugas pueden producir irritación conjuntival, sobre todo se producen heridas por presión en el puente nasal y más raras en el resto de la piel de la cara, por lo que suelen utilizarse lociones protectoras. La pauta habitual es que el paciente utilice la ventilación en sus horas de sueño. La enfermería domiciliaria controlará la adaptación a la interfase para que no haya fugas, que la IPAP y EPAP sean las correctas, comprobará la utilización media de la máquina, que no se hayan alterado sus constantes, el control del humidificador y, si es preciso, su control bacteriológico. Valorará la presencia de cefaleas, somnolencia, tolerancia al mínimo esfuerzo, cansancio y ruidos respiratorios. Es conveniente monitorizar la oximetría y CO<sub>2</sub> transcutáneos en las agudizaciones. Es importante controlar el uso correcto de las terapias respiratorias en el domicilio del paciente en su ambiente cotidiano.

## FUTURO

Es indudable que los costes del tratamiento domiciliario son mucho menores que los del tratamiento hospitalario (5). Sin embargo, en FQ faltan estudios suficientemente válidos para acabar de demostrar que también la calidad de vida mejora, aunque cuando se plantea a la familia la posibilidad de ingreso o tratamiento en domicilio, de inmediato prefieren esta segunda opción. Es evidente que la actividad en domicilio es más alta, lo que supone para el paciente un mayor cansancio que en el hospital, pero en resultados clínicos, efectos adversos, complicaciones o el tiempo transcurrido a un ingreso posterior las diferencias no son estadísticamente significativas respecto al paciente ingresado (19). El futuro de una enfermedad crónica respiratoria como la FQ está en la óptima organización de un completo equipo de atención domiciliaria y así evitar los ingresos hospitalarios.

## BIBLIOGRAFÍA

- Davis PB. Cystic fibrosis since 1938. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(5):475-482.
- Marco T, Asensio O, Bosque M, de Gracia J, Serra C. Home intravenous antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(4):CD001917.
- Girón RM, Cisneros C, Nakeeb ZA, Hoyos N, Martínez C, Ancochea J. Efficiency of the home intravenous antibiotics treatment in cystic fibrosis. *Med Clin (Barc)*. 2006;127(15):567-71.
- Esmond G, Butler M, McCormack AM. Comparison of hospital and home intravenous antibiotic therapy in adults with cystic fibrosis. *J Clin Nurs*. 2006;15(1):52-60.
- Wolter JM, Bowler SD, Nolan PJ, McCormack JG. Home intravenous therapy in cystic fibrosis: a prospective randomized trial examining clinical, quality of life and cost aspects. *Eur Respir J*. 1997;10(4):896-900.
- Kane RE, Jennison K, Wood C, Black PG, Herbst JJ. Cost savings and economic considerations using home intravenous antibiotic therapy for cystic fibrosis patients. *Pediatr Pulmonol*. 1988;4(2):84-9.
- Strandvik B, Hjelte L, Widén B. Home intravenous antibiotic treatment in cystic fibrosis. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1988;143:119-20.
- Strandvik B, Hjelte L, Malmberg AS, Widén B. Home intravenous antibiotic treatment of patients with cystic fibrosis. *Acta Paediatr*. 1992;81(4):340-4.
- van der Laag J, van de Weg L. Cystic fibrosis and outpatient treatment with parenteral antibiotics in children. *Int J Antimicrob Agents*. 1995;5(1):63-5.
- Riethmueller J, Busch A, Damm V, Ziebach R, Stern M. Home and hospital antibiotic treatment prove similarly effective in cystic fibrosis. *Infection*. 2002;30(6):387-91.
- Girón RM, Martínez A, Mâiz L, Salcedo A, Beltrán B, Martínez MT, et al. Home intravenous antibiotic treatments in cystic fibrosis units of Madrid. *Med Clin (Barc)*. 2004;122(17):648-52.
- Pond MN, Newport M, Joanes D, Conway SP. Home versus hospital intravenous antibiotic therapy in the treatment of young adults with cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 1994;7(9):1640-4.
- Bosworth DG, Nielson DW. Effectiveness of home versus hospital care in the routine treatment of cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 1997;24(1):42-7.
- Bradley JM, Wallace ES, Elborn JS, Howard JL, McCoy MP. An audit of the effect of intravenous antibiotic treatment on spirometric measures of pulmonary function in cystic fibrosis. *Ir J Med Sci*. 1999;168(1):25-8.
- Thornton J, Elliott R, Tully MP, Dodd M, Webb AK. Long term clinical outcome of home and hospital intravenous antibiotic treatment in adults with cystic fibrosis. *Thorax*. 2004;59(3):242-6.
- van Aalderen WM, Mannes GP, Bosma ES, Roorda RJ, Heymans HS. Home care in cystic fibrosis patients. *Eur Respir J*. 1995;8(1):172-5.
- Mighten J. Home intravenous therapy training for carers of children and young people. *Br J Nurs*. 2007;16(5):272-6.
- Poole SM, Nowobilski-Vasilios A, Free F. Intravenous push medications in the home. *J Intraven Nurs*. 1999;22(4):209-15.
- Balaguer A, González de Dios J. Home intravenous antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(3):CD001917.
- Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, Wolfe S, Steinkamp G, Heijerman HG, et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cyst Fibros*. 2002;1(2):51-75.
- Chevallier J, Gauchez H. Principes du drainage autogène appliqué au nourrisson et à l'adulte dans la mucoviscidose. *Rev Mal Respir*. 2005;22:548-50.
- Langenderfer B. Alternatives to percussion and postural drainage. A review of mucus clearance therapies: percussion and postural drainage, autogenic drainage, positive expiratory pressure, flutter valve, intrapulmonary percussive ventilation, and high-frequency chest compression with the ThAIRapy Vest. *J Cardiopulm Rehabil*. 1998;18(4):283-9.
- Lannefors L, Button BM, McIlwaine M. Physiotherapy in infants and young children with cystic fibrosis: current practice and future developments. *J R Soc Med*. 2004;97 Suppl 44:8-25.

24. Mallory GB, Fullmer JJ, Vaughan DJ. Oxigenoterapia para la fibrosis quística (Revisión Cochrane traducida). En: La biblioteca Cochrane plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en <http://www.update-software.com>
25. Zinman R, Corey M, Coates AL, Canny GJ, Connolly J, Levison H, et al. Nocturnal home oxygen in the treatment of hypoxemic cystic fibrosis patients. *J Pediatr.* 1989;114(3): 368-77.
26. Hodson ME, Madden BP, Steven MH, Tsang VT, Yacoub MH. Non-invasive mechanical ventilation for cystic fibrosis patients--a potential bridge to transplantation. *Eur Respir J.* 1991;4(5):524-7.
27. Sood N, Paradowski LJ, Yankaskas JR. Outcomes of intensive care unit care in adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(2):335-8.
28. Fauroux B, Burgel PR, Boelle PY, Cracowski C, Murriss-Espin M, Nove-Josserand R, et al. Practice of noninvasive ventilation for cystic fibrosis: a nationwide survey in France. *Respir Care.* 2008;53(11):1482-9.
29. Holland E, Denehy L, Ntoumenopoulos G, Naughton MT, Wilson JW. Non-invasive ventilation assist chest physiotherapy in adults with acute exacerbations of cystic fibrosis. *Thorax* 2003;58 (10): 880-4.
30. Fauroux B, Itti E, Pigeot J, Isabey D, Meignan M, Ferry G. Optimization of aerosol deposition by pressure support in children with cystic fibrosis. An experimental and clinical study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162 (6):2265-71.





## Capítulo 39

# TRANSICIÓN DE LA ETAPA INFANTIL A LA ETAPA ADULTA

### Esther Quintana Gallego

Unidad de Fibrosis Quística Pediátrica-Adultos  
Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla

### Francisco Javier Dapena Fernández

Unidad de Fibrosis Quística Pediátrica-Adultos  
Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla

## INTRODUCCIÓN

La Fibrosis Quística (FQ) es un buen ejemplo de lo que pasa con muchas enfermedades crónicas en las que en las últimas décadas ha mejorado llamativamente la esperanza de vida de los afectados y entran en la edad adulta. Pacientes que normalmente eran tratados en hospitales pediátricos deben enfrentar su transición a hospitales de adultos al sobrepasar ciertas edades. Este tema es mucho más difícil en la FQ, ya que la existencia de centros de FQ, especializados en la enfermedad, ha permitido a muchos de estos jóvenes sobrevivir hasta la edad adulta, encontrándonos con la particular situación de que a la transición se agrega el problema de la carga creciente y continua de pacientes o falta de organización adecuada en los lugares donde deberían continuar su tratamiento. Además, este proceso ocurre en el contexto de numerosos cambios físicos y psicológicos que caracterizan la adolescencia. Sin embargo, la transición a centros de atención de adultos no debería representar una crisis, sino ser considerado como un proceso natural (1). La Academia Americana de Pediatría (AAP) (2) reconoce este problema y subraya que los sistemas hacia los que se transfieren a estos enfermos “deberían proveer atención especializada de igual calidad a la que se está dando”. Las piedras fundamentales de estos nuevos sistemas deberían ser: “la flexibilidad, rápida respuesta, continuidad, globalidad de la atención y coordinación”. La AAP reconoce que estos sistemas deben centrarse fundamentalmente en “el interés del enfermo y su salud”. En el caso de los jóvenes con FQ, este cambio debería “permitirles asumir sus roles de adultos y funcionar como tales” (1). Es, por tanto, muy importante la creación de programas específicos de transición para la FQ, que siguen las normas de otros programas de transición de enfermedades crónicas, así como su evaluación periódica para incorporar mejoras.

En el presente capítulo se describirá la transición de los pacientes con FQ de la edad pediátrica a la edad adulta. Se analizarán los cambios que acaecen en el adolescente con FQ y que pueden influir en la evolución de su enfermedad, y se dará respuesta al por qué, cuándo y cómo de la transición y los obstáculos que pueden aparecer en este proceso.

## LA EVOLUCIÓN DE LA EPIDEMIOLOGÍA EN LA FQ

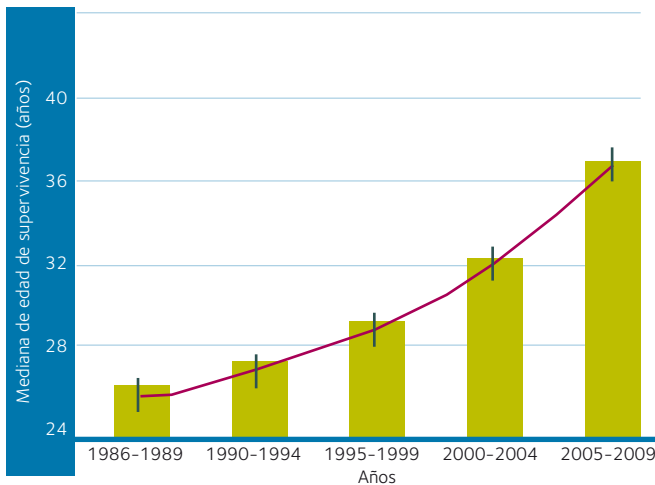
La FQ continúa siendo la enfermedad hereditaria más frecuente en la raza blanca. Su prevalencia varía entre los distintos países, siendo la media en Europa de 1/3.500 individuos (3). Se estima, así mismo, una frecuencia de portadores sanos de 1/20-37 individuos (4). En España, gracias a la progresiva implantación de los programas de cribado neonatal en distintas comunidades, se está reconociendo una incidencia inferior a la estimada con anterioridad, siendo en 2009 de 1/4.439 recién nacidos vivos en Galicia, 1/4.439 en Castilla y León, 1/4.800 en Aragón, 1/6.244 en Cataluña y 1/6.602 en Baleares (5). Desde las primeras publicaciones sobre enfermos con FQ, en cuyo momento menos del 50% de los pacientes superaba el año de vida, la supervivencia ha ido mejorando claramente. Según datos del registro de pacientes de la Fundación Americana de Fibrosis Quística (*Cystic Fibrosis Foundation*), la mediana de supervivencia era de 4 años hacia los años 60, alcanzado los 27 en

1985 y llegando a los 35,9 años en 2009 (6). La tasa de esperanza de vida ha evolucionado de forma similar para buena parte de Europa, exceptuando los países menos desarrollados, donde se comunican cifras sensiblemente menores, puesto que este indicador de mortalidad tiende a variar principalmente en función del alcance y la calidad de la atención suministrada por los sistemas de salud (7).

Gracias a estos datos se puede afirmar que la FQ es la enfermedad en la que el pronóstico de los enfermos y su calidad de vida más notablemente han cambiado en las tres últimas décadas (Fig. 1). Esta mejora de la supervivencia se debe a varios motivos. La aparición de los nuevos fermentos pancreáticos con cubierta entérica a principios de los 80 que permitió el control de la insuficiencia pancreática exocrina, la mejora en el estado nutricional, el control más efectivo de la enfermedad pulmonar, los programas de *screening* neonatal, los avances en el trasplante pulmonar y el hepático y el seguimiento clínico de estos enfermos en Unidades Especializadas han hecho que la esperanza de vida de estos enfermos haya aumentado de forma considerable (8).

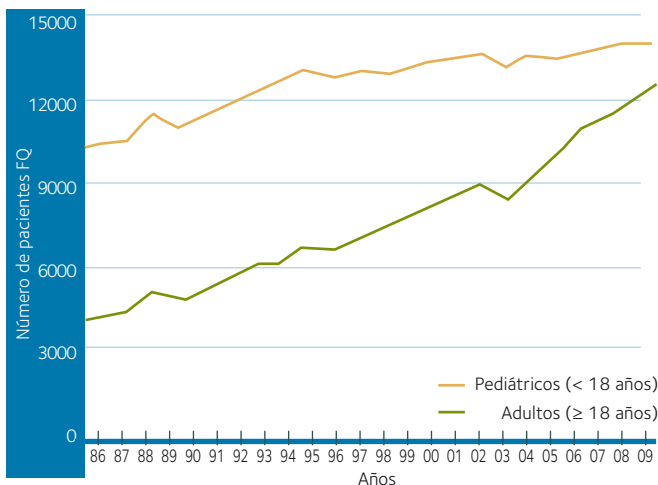
La Figura 2 muestra cómo el número de pacientes con FQ mayores de 18 años ha ido creciendo rápidamente en los últimos años en relación a los menores de dicha edad (datos del Registro de la *Cystic Fibrosis Foundation*). En 1990, alrededor del 30% de los pacientes que pertenecían al Registro eran mayores de 18 años. En 2009, más del 47% de los pacientes ya son mayores de 18 años y el número continúa creciendo (6). Por tanto, dado que en la actualidad los pacientes con FQ adultos representan la mitad de los enfermos y que uno de los objetivos de la atención en salud es dar unos cuidados que se adapten a la edad de la persona, se hace necesaria la creación de programas de transición a las

**FIGURA 1**



**Mediana de edad de supervivencia de los pacientes con FQ desde el año 1986 a 2009** (datos procedentes del Registro de Pacientes de la Fundación Americana de FQ).

**FIGURA 2**



**Evolución en el número de pacientes pediátricos y adultos entre los años 1986 y 2009** (datos procedentes del Registro de Pacientes de la Fundación Americana de FQ).

unidades multidisciplinarias de adultos para que sean atendidos de forma específica. Además, es muy importante ayudar a la transición de los adolescentes, que dependen de sus padres, a hacerse cargo de la “gestión” de su propia enfermedad.

La comunidad de la FQ ha estado al frente de este desafío con la investigación y promoción de programas de transición de atención en salud. Una reciente revisión sistemática de los servicios de transición de adultos en enfermedades crónicas (9) pone de manifiesto que la FQ tiene programas de transición de “alta calidad” con respecto a otras patologías crónicas evaluadas. Estos datos han sido posibles gracias a que la Fundación Americana de Fibrosis Quística en el año 1996 ordenó que se desarrollaran programas específicos para la transición, con la expectativa de que para el año 2000 más del 90% de los pacientes con FQ mayores de 21 años realizaran ya su transición con estos programas (10). En los últimos años se han analizado los resultados de los 195 programas de FQ existentes en los Estados Unidos a través de encuestas con un 87% de tasa de respuesta. Se indica que el planteamiento inicial al paciente de cuándo hacer la transferencia ocurrió en una media de edad de 17 años, con una edad real de transferencia media a los 19 años, dejando suficiente tiempo de preparación. Solo la mitad de los centros evaluaban con regularidad la disposición del paciente para la transición y en menos del 10% de los centros había una lista escrita deseable de auto-gestión de las competencias. Estos datos sugieren que se requieren aún mejoras en los programas para facilitar una transición adecuada a la atención de adultos (11).

## DEFINICIONES ASOCIADAS AL PROCESO DE TRANSICIÓN

### ADOLESCENCIA

La adolescencia es un período en el desarrollo biológico, psicológico, sexual y social inmediatamente posterior a la niñez y que comienza con la pubertad. Su rango de duración varía según las diferentes fuentes y posiciones médicas, científicas y psicológicas, pero generalmente se enmarca su comienzo entre los 11 o 12 años y su finalización a los 19 o 20 años. Para la Organización Mundial de la Salud, la adolescencia es el período comprendido entre los 10 y 19 años y está incluida dentro del período de la juventud -entre los 10 y los 24 años-. La pubertad o adolescencia inicial es la primera fase, comienza normalmente a los 10 años en las niñas y a los 11 en los niños y llega hasta los 14-15 años. La adolescencia media y tardía se extiende hasta los 19 años. A la adolescencia le sigue la juventud plena, desde los 20 a los 24 años (12). Esta definición se ha acuñado con enfoque de salud, ya que este grupo requiere estrategias de prevención y atención médica y psicológica con diferencias de acuerdo a los procesos de maduración propios de esta (13). Por tanto, es una etapa de constante cambio tanto a nivel físico como psicológico.

Según los especialistas, el control y tratamiento que exige una enfermedad crónica resulta especialmente difícil de seguir para los adolescentes, ya que están experimentando una transformación biológica y social en la transición a la edad adulta (14). El cerebro del adolescente no funciona como el de un adulto hasta los 25 años, y esto es muy importante para ser capaz de controlar la enfermedad (15). Por ello, no hay ninguna duda de que la adolescencia puede resultar mucho más difícil cuando se tiene que hacer frente a un problema de salud (16). Aparte de las presiones sociales por encajar y ser aceptado por el grupo, este es un período de aprendizaje y de comprensión del propio cuerpo. En una etapa donde es natural preocuparse por la imagen corporal; puede ser muy duro sentirse diferente. Es comprensible que de vez en cuando un adolescente sienta sencillamente que no puede más y que está harto de tener que vivir con una enfermedad crónica. Incluso aquellos adolescentes que convivieron bien con su enfermedad durante la infancia pueden sentir el acuciante deseo de llevar una vida normal, sin medicinas ni limitaciones y sin tener que cuidar de sí mismos de ninguna forma especial. Es una reacción completamente normal. Algunos adolescentes que han aprendido a controlar su enfermedad se sienten tan sanos y fuertes que se llegan a cuestionar si necesitan continuar con el programa de tratamiento. Adaptarse a vivir con una enfermedad crónica exige tiempo, paciencia, apoyo y ganas de aprender y de participar en el cuidado de la propia salud (17).

En los pacientes con FQ, el momento de la transferencia coincide con un período de cambio dinámico como es la adolescencia. Es una etapa muy difícil, puesto que tienen que asumir responsabilidades en el momento en el que la enfermedad puede comenzar a tener complicaciones tanto relacionadas con la caída de la función pulmonar (18), la necesidad de aumentar la carga de tratamientos (19), o la aparición de complicaciones multisistémicas (20). Los adolescentes con FQ pueden tener un retraso en el desarrollo de la pubertad, con lo que pueden llegar a observar diferencias con otros adolescentes sanos (21). Además, pueden tener dificultades a la hora de realizar ejercicio físico o bien mantener un ritmo adecuado de clases en el colegio. El tiempo libre de los enfermos con FQ sigue estando disminuido por el tratamiento, que incluye fisioterapia, antibioterapia intravenosa hospitalaria/domiciliaria y medicación inhalada, y por las citas (de 1 a 3 meses) en la Unidad de Fibrosis Quística. Las relaciones sociales pueden verse dificultadas por la necesidad de tomar delante de los demás compañeros: las cápsulas de fermentos pancreáticos con cada comida que ingieran, sal al hacer deporte (si se produce sudoración abundante) o antibióticos orales. Por otra parte, el adolescente con FQ puede verse incapaz de planificar un futuro con certeza tanto desde el punto de vista laboral como personal con una fertilidad disminuida y una expectativa de vida mermada. De esta forma, el proceso normal de la adolescencia en la FQ que implica establecimiento de relaciones maduras con los compañeros de ambos sexos, independencia emocional de los padres y aceptación de su cambio físico, se retrasa en gran manera, pudiendo producir graves conflictos tanto a nivel psicológico como a nivel físico por la falta de cumplimiento de los tratamientos que le son requeridos (22).

Por tanto, el papel de la familia y de los médicos es de vital importancia para ayudar al adolescente a ser capaz de autogestionar su enfermedad al mismo tiempo que poder acceder a su vida adulta como personas autónomas. En este último punto, los jóvenes con FQ necesitan un equipo multidisciplinar que puede abordar sus preocupaciones generales de salud, incluyendo cuestiones de estilo de vida (alcohol, drogas, nutrición y actividad física), así como la salud sexual, la fertilidad y la reproducción, y orientación en torno a la educación y la capacidad y posibilidades de empleo (23). La mejoría en la calidad de vida de los pacientes con FQ ha hecho que tengan la oportunidad de desempeñar un trabajo a largo plazo, y tener una familia. En el adolescente se debe promover y potenciar el autocuidado, por lo que es fundamental la cesión de responsabilidad de los padres a los hijos cuando estos sean maduros, habiendo servido aquellos durante muchos años de soporte y ayuda para la consecución de una verdadera autonomía. Puede ser útil proponerle una lista de comprobación. El uso regular de listas de comprobación puede ayudar al adolescente a tomar autonomía en el autocuidado, le brindan la oportunidad de conocer el porqué está prescrita cada terapia, y apoya y mejora el desarrollo de su independencia (24).

La Fundación Americana de Fibrosis Quística compila, además, información sobre el estilo de vida de los adultos estadounidenses con FQ. En 2009, la fundación reportó que el 92% de esta población había completado la enseñanza media, y el 67% había accedido a alguna forma de educación universitaria. Los datos en materia de empleo revelaron que el 15% de estos adultos estaban imposibilitados para trabajar (quedando fuera de la población económicamente activa), y el 9% en paro. Por otro lado, la información marital señaló que un 55,5% eran solteros y un 39,2% estaban casados o viviendo en pareja. En 2009, 226 mujeres con FQ se encontraban embarazadas en Estados Unidos (6).

## TRANSICIÓN

Los términos de transferencia y transición no deberían ser intercambiables porque representan conceptos diferentes. Hasta hace poco, la política de la transición en los pacientes con FQ se centraba principalmente en la transferencia y menos en el desarrollo de programas centrados en el proceso de transición (24). La definición de transición difiere dependiendo de la perspectiva de los autores (2,25,26). La mayoría de las definiciones afirman que el proceso de transición incluye el cambio de un adolescente de Pediatría al cuidado en la salud orientado en el adulto. La transición debe ser coordinada, multidimensional, centrada en el paciente y gradual. Una planificación cuidadosa es un requisito indispensable para una adecuada transición. En esta planificación debe implicarse el equipo médico pediátrico, el de adultos, el joven paciente y su familia. Además, en esta transición se debe promover la autonomía del paciente y debe ser flexible para atender las necesidades específicas de cada enfermo (27).

La Sociedad de Medicina de la Adolescencia se refiere a la transición de la etapa infantil a la adulta como un proceso activo que incluye múltiples facetas y que debe ocuparse de las necesidades médicas, psicológicas, sociales y educativas de los adolescentes. Además, esta Sociedad describe los objetivos de los programas de transición: ofrecer cuidados de salud apropiados a la edad, promover el desarrollo en el adolescente de habilidades para gestionar mejor su propio cuidado, garantizar la independencia, y alcanzar el máximo potencial a lo largo de toda la vida (28).

## CUESTIONES RELACIONADAS CON EL PROCESO DE TRANSICIÓN

### MODELOS DE TRANSICIÓN

Se han descrito cuatro modelos de transición en las enfermedades crónicas: modelo basado en enfermedades específicas, modelo genérico, modelo de cuidados primarios y modelo de localización única (22).

- El modelo basado en enfermedades específicas contaría con tres grupos de profesionales que atenderían al paciente a lo largo de su vida. El grupo pediátrico, el transicional entre la edad pediátrica y de adultos y, por último, el específico de adultos.
- El modelo genérico o basado en la edad asistiría a los pacientes por edades. En España, los menores de 14 años los atenderían los pediatras y a partir de los 14 años los médicos de adultos. Esta separación por edad depende del sistema de salud que estemos evaluando. En Inglaterra, la edad divisoria estaría en los 16 años y en los Estados Unidos en los 18 años.
- En el modelo de cuidados primarios el responsable de los cuidados de salud sería el médico de Atención Primaria y en el caso de necesidad se establecería contacto con otros consultores.
- En el modelo de localización única, el lugar donde se da la asistencia al paciente es el mismo, existiendo, por tanto, los mismos recursos humanos en relación a la enfermera, el fisioterapeuta, el nutricionista, el psicólogo o el trabajador social a lo largo de la vida del paciente. El enfermo sería atendido por el pediatra o el médico de adultos cuando se produzca el cambio en el proceso de transición (16,22).

Estos modelos de transición también son los utilizados en la FQ. No está completamente estudiado cuál sería el mejor modelo de transición de la edad infantil a la adulta en la FQ. El modelo más extendido es el basado en enfermedades específicas con tres Unidades (pediátrica, transicional y de adultos). El artículo publicado por *Bryon et al.* (29) puede servir como ejemplo de lo que se considera este modelo. A los 16 años los pacientes comienzan a ser atendidos en el hospital pediátrico de forma conjunta por el equipo pediátrico y el de adultos, con dos visitas estructuradas al año. Posteriormente, se fija con el paciente y la familia la fecha de transferencia al equipo de adultos. En España también hay datos publicados sobre la experiencia en FQ de este modelo de enfermedades específicas, en el que entre los 16 y 18 años los pacientes son atendidos en consultas transicionales durante 1-2 años y posteriormente el equipo de adultos asume toda la responsabilidad (16,22). Por otra parte, el modelo de localización única es el que está funcionando en nuestra Unidad de FQ de Sevilla desde 2007. Se trabaja de una forma integrada, tanto el pediatra como el neumólogo de adultos. Ver a los responsables clínicos trabajando juntos transmite confianza al paciente y a su familia y hace más fácil el cambio. Salvo excepciones, el modelo de cuidados primarios debería evitarse en la FQ, puesto que el control de la enfermedad se debe realizar en unidades especializadas. Solo en casos de gran dispersión geográfica este modelo sería aplicable. Sin embargo, como se ha expuesto anteriormente, se hacen necesarios estudios amplios que evalúen encuestas de satisfacción de pacientes, resultados de salud y características de la región geográfica o de cada centro específico para poder establecer cuál sería el modelo de transición en la FQ más apropiado en cada caso.

## TRANSICIÓN EFECTIVA: PREPARACIÓN, PLANIFICACIÓN Y COMUNICACIÓN

Varias guías de consenso de FQ incluyen recomendaciones para la transición de la etapa pediátrica a la adulta (20,30). Estas guías muestran unas características comunes en relación al proceso de transición:

- En todas ellas se insiste en que la discusión sobre la transición con los pacientes y sus familias debe iniciarse pronto (20,24,30). Debe ser el pediatra el que dará a conocer el programa de transición y que el cambio es obligatorio para todos. Es necesario explicar a padres y pacientes la existencia de una consulta especial y las dificultades que pueden surgir en cuanto a la transferencia. Se deben buscar sus miedos y preocupaciones ante dicha situación, ofreciéndoles una total información. Además, hay que luchar contra la sobreprotección y otros modelos de familia inadecuados para la vida adulta que pueden causar problemas físicos, psicológicos y de retraso en la maduración social (22). La aceptación de que este paso es inevitable reduce la ansiedad frente al futuro.
- El que la transición realmente se lleve a cabo es muy importante para conseguir la normalidad en la continuidad de los cuidados. Los jóvenes y adultos con FQ no deben ser tratados por el personal pediátrico, puesto que estos últimos pueden seguir percibiéndolos como niños. Por otro lado, el hecho de no realizar la transferencia sugiere que sus vidas son cortas y no merece la pena el cambio. Además, los ámbitos de asistencia y hospitalización están hoy en día claramente diferenciados para los niños y los adultos y las actividades sanitarias no se deben desarrollar entremezcladas (16,20,24,30).
- Flexibilidad en los detalles de la transición. Es muy importante individualizar cada caso y realizar dicha transferencia en el momento en el que el paciente se encuentre capacitado para ello. El mantenimiento de la flexibilidad individual en relación con la madurez, fase de la enfermedad, ambiente socio-económico o entorno familiar, va a permitir efectuar la transición en el momento idóneo (20,24,30).
- Cooperación estrecha entre el pediatra y los centros de adultos. Requiere un trabajo conjunto con un programa de transición discutido y consensuado y con protocolos de seguimiento, procedimientos de diagnóstico y de tratamientos similares. Por tanto, una planificación cuidadosa es un requisito indispensable para una adecuada transición. En esta planificación deben implicarse los pediatras, los médicos de adultos, el joven paciente y su familia (20,24,30).
- Posibilitar que el paciente y su familia tengan una reunión con el equipo médico de adultos. Una visita preliminar a los centros de adultos, mientras que todavía asisten a la clínica pediátrica puede aliviar la incertidumbre en el momento de la transferencia. El proporcionar información práctica y los detalles de dónde se encuentra el centro de adultos puede reducir la ansiedad asociada. Factores que se deben considerar son la ubicación de la clínica u hospital, la duración de la visita, explicar las diferencias en las políticas y prácticas en materia de control de la infección, la terapia intravenosa, etc. (24). Las evaluaciones de los programas de transición ponen de manifiesto que es importante una reunión conjunta de ambos equipos y una visita al servicio de adultos antes de la transición (31).
- En el momento de transferir al paciente se proporcionará un informe. Es importante para el equipo médico que atiende al adulto con FQ recibir información detallada de la situación del paciente y de las complicaciones que hayan podido surgir en la etapa pediátrica, como alergias medicamentosas, problemas de accesos venosos, o cambios en el perfil clínico y psicológico en los últimos años. Estos datos son de especial relevancia para poder garantizar una adecuada continuidad en el proceso de cuidado del adolescente. Además, es importante que en las bases de datos del hospital de adultos aparezca reflejado el historial clínico por si tiene que acudir a Urgencias (24).

Otra cuestión muy importante es el momento en que debe realizarse el cambio de la unidad pediátrica a la de adultos. Como ya se ha expuesto con detalle anteriormente, no hay una fecha "correcta y exacta" para la transferencia, sino que un enfoque más flexible es lo más importante. Sin embargo, marcar una edad de destino es útil tanto para el paciente como para los equipos médicos para preparar una adecuada transición. Algunos grupos utilizan una cronológica de corte (que varía de 14 a 18 años), mientras que otros utilizan las transiciones sociales como la finalización de la enseñanza obligatoria (32). Por tanto, por lo general, la transición de la consulta pediátrica a la consulta de adultos se iniciará entre los 14 y los 16 años y no se demorará más allá de los 18 años. Se realizará siempre que el paciente con FQ esté en una situación clínica estable. Transferir un paciente inestable, cercano a la muerte o bien pendiente de un trasplante no es adecuado. Sin embargo, podría contemplarse la posibilidad de traslado en estos casos si el equipo que lo recibe tiene experiencia en el manejo de situaciones como los cuidados paliativos o la ventilación mecánica no invasiva (16,22,24).

### PROBLEMAS EN EL PROCESO DE LA TRANSICIÓN

En 1990, *Schidlow y Fiel* (33) detallaron las barreras u obstáculos en el proceso de transición de la edad pediátrica a la edad adulta, identificando áreas potencialmente problemáticas en la familia, el paciente, los pediatras y los médicos de adultos. Dos décadas después, los mismos obstáculos siguen estando presentes (34). Por tanto, el proceso de transición puede fracasar cuando existe una falta de apoyo por cualquiera de sus participantes.

En un interesante artículo de *Flume et al.* (1) se presenta la encuesta realizada a varios centros de Estados Unidos basada en 291 respuestas relacionadas con el tratamiento global de la FQ. En las respuestas se encontró que en el 71% de los casos, los pacientes mayores eran seguidos por un profesional clínico de adultos. Sin embargo, en el 20% aún era el pediatra el que seguía a estos enfermos en su etapa adulta. El editorial de este artículo realizado por *Conway et al.* (32) destaca la falta de normas nacionales que rijan estas situaciones. Con respecto a la edad de la transferencia, el 37,4% dijo que la edad de 21 años debería ser el límite, el 16,2% eligió el momento del casamiento, y el embarazo el 27,1%. Por tanto, la discrepancia y la ambigüedad de criterios son evidentes. En la misma encuesta, los criterios que seguían para contraindicar la transferencia fueron: para el 45% la resistencia de la familia y el paciente deberían demorar el traspaso, el 34% apuntó a la gravedad y 31,3% a retrasos en el desarrollo.

- **Obstáculos en la familia.** El papel de los padres debe cambiar completamente porque tienen que ir entregando el testigo de manera progresiva para que el adolescente con FQ se haga cargo de forma completa de su cuidado. Pueden incluso aparecer conflictos familiares en el caso de que el adolescente no se haga completamente responsable de sus tratamientos, pero a la vez tampoco quiera que sus padres se entrometan. Los padres pueden sentirse preocupados y oponer resistencia al cambio al equipo de adultos porque se sienten más cómodos en el ambiente "cálido" y conocido del hospital infantil. Esto ha sido documentado en varios estudios (31,35) y, curiosamente, estas continuas preocupaciones postransición indican que puede llevar a los padres algún tiempo adaptarse al cambio. Uno de estos estudios (31) también indicó que antes de la transición los padres tenían más preocupaciones que los adolescentes, tal vez en relación a una tendencia hacia la sobreprotección a menudo presente en padres con hijos y enfermedades crónicas. Los servicios para adultos pueden no colaborar con las familias de la misma manera que las clínicas pediátricas, y los padres pueden "sabotear" la transición si se sienten excluidos de la toma de decisiones en la nueva configuración (24).
- **Obstáculos en el paciente.** Para los jóvenes, también la transición puede ser un evento crítico dentro de su vida al perder el respeto y cariño de los que han sido sus cuidadores durante años y verse obligados a confiar en otros nuevos y desconocidos. El logro de alcanzar el paso a la etapa adulta también puede ser visto como un paso más cercano de la enfermedad a las complicaciones e, incluso, a la muerte (32). A menudo, hay pocos incentivos para los adolescentes a abandonar un servicio que les ha cuidado y dado respuesta eficaz por un largo período. Si se le había proporcionado cierta flexibilidad en el acceso de visitas al hospital durante la edad



pediátrica, y en el centro de adultos la pierde, puede llevar al joven con FQ a no acudir a sus citas de control. Por ello, los adolescentes suelen necesitar algún tiempo para desarrollar la confianza en los nuevos Servicios, especialmente si sus prácticas difieren de los anteriores. Otras barreras que surgen frente al proceso por parte de los pacientes están relacionadas con la adquisición de nuevas responsabilidades en el cuidado de su enfermedad, lo que supone una carga o complicación en su vida, por lo que prefieren o necesitan la ayuda de sus padres (16). Se debe fomentar la adquisición de autonomía del adolescente, como la toma de sus propias citas, negociar cambios en el tratamiento y una mayor comunicación con los médicos, lo que va a permitir a los jóvenes tener un sentido de control sobre algunos aspectos de su enfermedad.

- **Obstáculos en el pediatra.** La mayor barrera para una transición eficaz se deriva de la incapacidad de los profesionales de la Pediatría a “dejar ir” al paciente con FQ por una falta en la confianza de la independencia de los adolescentes o en las habilidades de los servicios de adultos (32). Otro factor que puede influir es la perspectiva del pediatra a perder el seguimiento clínico de los pacientes y con ello masa crítica clínica. Estos problemas pueden dar lugar a que el pediatra se vea a sí mismo como el médico más adecuado para llevar a cabo el seguimiento de los pacientes con FQ cualquiera que sea su edad (16,32).
- **Obstáculos en el médico de adultos.** A medida que el número de pacientes ha ido creciendo en los centros de adultos se ha asistido a una falta de la infraestructura necesaria. Puede llegar a ser incluso estresante para el equipo médico que está encargado de los adultos. Por otro lado, a medida que el número de adultos crece y aumentan sus comorbilidades se va haciendo más complejo el equipo médico que debe atenderlos. En muchos casos, los pacientes pueden encontrarse en el momento de la transición ya en una fase muy avanzada de la enfermedad, por lo que el médico de adultos puede sentir cierta resistencia a hacerse cargo de estos pacientes (16). Por tanto, los equipos de adultos requieren una planificación, infraestructura y planes de formación especializados para apoyar al programa de transición a medida que el número de pacientes en la etapa adulta va aumentando (24,27).

## CONCLUSIONES

La FQ ha dejado de ser una enfermedad crónica que afecta de forma exclusiva a los niños. Casi la mitad de los pacientes con FQ tienen ya más de 18 años y este número va a continuar en aumento de forma progresiva. Como se hace necesario que los pacientes con FQ sean atendidos por personal sanitario apropiado para su edad, es fundamental la transición de los pacientes a equipos médicos de adultos. Este paso se produce durante una etapa crítica de cambio como es la adolescencia. El desarrollo de la autonomía en la adolescencia se hace más complejo para las familias que tienen un adolescente que sufre de una enfermedad crónica como la FQ, ya que el adolescente debe también volverse autónomo con respecto a sus propios cuidados. Esta transferencia no debe significar un mero evento administrativo, sino que debe ser planteada a través de un programa de transición de la etapa infantil a la etapa adulta. Por tanto, esta transición debe ser coordinada, flexible, multidimensional y centrada en el paciente para conseguir los objetivos de la independencia y continuidad de cuidados. Además, estos programas de transición puestos en marcha por las Unidades de FQ deben ser evaluados para poder incorporar las mejoras necesarias.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Flume PA, Taylor LA, Anderson DL, Gray S, Turner D. Transition programs in cystic fibrosis centers: perceptions of team members. *Pediatr Pulmonol*. 2004;37(1):4-7.
2. American Academy of Pediatrics; American Academy of Family Physicians; American College of Physicians- American Society of Internal Medicine. A consensus statement on health care transitions for young adults with special health care needs. *Pediatrics*. 2002;110(6 Pt 2):1304-6.
3. Castellani C, Macek M Jr, Cassiman JJ, Duff A, Massie J, ten Kate LP, et al. Benchmark for cystic fibrosis carrier screening: A European consensus document. *J Cyst Fibros*. 2010;9(3):165-78.
4. 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(3):153-73.
5. Gartner S. Cystic Fibrosis Newborn Screening in Spain: Lessons learned during a decade in Catalonia and progress/Challenges in other regions. 33rd European Cystic Fibrosis Conference. Valencia 2010.
6. Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry. Annual Data Report 2009. Bethesda, Maryland.
7. McCormick J, Mehta G, Olesen HV, Viviani L, Macek M Jr, Mehta A. European Registry Working Group. Comparative demographics of the European cystic fibrosis population: a cross-sectional database analysis. *Lancet*. 2010;375(9719):1007-13.
8. Davies JC, Alton EW, Bush A. Cystic fibrosis. *BMJ*. 2007;335(7632):1255-9.
9. Doug M, Adi Y, Williams J, Paul M, Kelly D, Petchey R, et al. Transition to adult services for children and young people with palliative care needs: a systematic review. *Arch Dis Child*. 2011;96(1):78-84.
10. Clinical Practice Guidelines for Cystic Fibrosis Committee. Preventive and maintenance care for the patient with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Foundation 1996. Bethesda, Maryland.
11. MacLaughlin SM, Diener-West M, Rubin H, Heckman R, Boyle MP. Improving transition from pediatric to adult cystic fibrosis care: lesson from a national survey of current practices. *Pediatrics*. 2008;121(5):e1160-6.
12. Blum RW. Positive Youth Development: Reducing Risk, Improving Health. Organización Mundial de la Salud. Salud y Desarrollo de Niños y Adolescentes, Ginebra 1999.
13. Sawyer S, Proimos J, Towns SJ. Adolescent friendly health services; what have children's hospitals got to do with it? *J Paediatr Child Health*. 2010;46(5):214-6.
14. Reiss JG, Gibson RW, Walker LR. Healthcare transition: youth, family and provider perspectives. *Pediatrics*. 2005;115(1):112-20.
15. Giedd JN. Linking adolescent sleep, brain maturation and behavior. *J Adolesc Health*. 2009;45(4):319-20.
16. Oliveira Fuster C, Pérez-Ruiz E, Pérez-Fías J, Martín Villasclaras JJ, Domenech A, Valencia A. Transición desde las unidades de fibrosis quística pediátricas a unidades de adultos. *Arch Bronconeumol* 2001;37:407-9.
17. Coupey SM, Neinstein LS, Zeltzer LK. Chronic illness in the adolescent. In: Neinstein LS, ed. *Adolescent Health care: A practical guide*. 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins; 2002. p.1511-20.
18. Konstan MW, Wagener JS, VanDevante DR. Characterizing aggressiveness and predicting future progression of CF lung disease. *J Cyst Fibros*. 2009;8(suppl 1):S15-S19.
19. Sawicki GS, Sellers DE, Robinson WM. High treatment burden in adults with cystic fibrosis: challenges to disease self-management. *J Cyst Fibros*. 2009;8(2):91-6.
20. Yankaskas JR, Marshall BC, Simon RH, Rodman D. Cystic fibrosis adult care: consensus conference report. *Chest*. 2004;125(suppl 1):S1-S39.
21. Buntain HM, Greer RM, Wong JC, Schluter PJ, Batch J, Lewindon P, et al. Pubertal development and its influences on bone mineral density in Australian children and adolescents with cystic fibrosis. *J Paediatr Child Health*. 2005;41(7):317-22.
22. Salcedo A, Neira A, Sequeiros R, Girón R. Transición de etapa infantil a la etapa adulta en fibrosis quística. *An Esp Pediatr*. 1996;45(5):455-8.
23. Tsang A, Moriarty C, Towns SJ. Contraception, communication and counseling for sexuality and reproductive health in adolescents and young adults with CF. *Paediatr Respir Rev*. 2010;11(2):84-9.
24. Towns SJ, Bell SC. Transition of adolescents with Cystic fibrosis from paediatric to adult care. *Clin Respir J*. 2011;5:64-75.
25. Rosen DS, Blum RW, Britto M, Sawyer SM, Siegel DM. Transition to adult health care for adolescents and young adults with chronic conditions: position paper of the society for adolescent medicine. *J Adolesc Health*. 2003;33(4):309-11.
26. Bell LE, Bartosh SM, Davis CL, Dobbels F, Al-Uzri A, Lotstein D, et al. Adolescent transition to adult care in solid organ transplantation: a consensus conference report. *Am J Transplant*. 2008;8(11):2230-42.
27. Tuchman LK, Schwartz LA, Sawicki GS, Britto MT. Cystic fibrosis and transition to adult medical care. *Pediatrics*. 2010;125(3):566-73.
28. Blum R, Garrel D, Hodgman CH, Jorissen TW, Okinow NA, Orr DP, et al. Transition from child-centred to adult health-care systems for adolescents with chronic conditions, a position paper of the society for adolescent medicine. *J Adolesc Health*. 1993;14(7):570-6.
29. Bryon M, Magde S. Transition from paediatric to adult care: psychological principles. *J R Soc Med*. 2001;94(suppl 40):5-7.
30. Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H, Consensus Committee. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros*. 2005;4(1):7-26.
31. Craig SL, Towns SJ, Bibby H. Moving on from paediatric to adult health care; an initial evaluation of a transition program for young people with cystic fibrosis. *Int J Adolesc Med Health*. 2007;19(3):333-43.
32. Viner, R. Barrier and good practice in transition from paediatric to adult care. *J R Soc Med*. 2001;94(Suppl. 40):2-4.
33. Schidlow DV, Fiel S. Life beyond pediatrics. Transition of chronically ill adolescents from pediatric to adult health care systems. *Med Clin North Am*. 1990;74(5):1113-20.
34. Conway SP. Transition programs in cystic fibrosis centers. *Pediatr Pulmonol*. 2004;37(1):1-3.
35. Callahan ST, Winitzer RF, Keenan P. Transition from pediatric to adult orientated health care: a challenge for patients with chronic disease. *Curr Opin Pediatr*. 2001;13(4):310-6.



## Capítulo 40

# CALIDAD DE VIDA Y FIBROSIS QUÍSTICA

### Casilda Oliveira-Fuster

Servicio de Neumología. Unidad de Fibrosis Quística y Bronquiectasias  
Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

### Gabriel Oliveira-Fuster

Unidad Clínica de Endocrinología y Nutrición  
Unidad de Fibrosis Quística y Bronquiectasias  
Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

## INTRODUCCIÓN

A lo largo de las últimas décadas se ha incrementado notablemente la supervivencia de las personas con Fibrosis Quística (FQ), pasando de ser una enfermedad propia “de niños y mortal” a convertirse en una enfermedad “crónica multisistémica” de personas que, en la mayoría de los casos, alcanzan la edad adulta y desean, no solo alargar la vida, sino vivirla con suficiente calidad. La afectación respiratoria, endocrinometabólica y digestiva, junto con las infecciones respiratorias de repetición, producen síntomas como tos, expectoración, disnea, dolor, pérdida de peso y disminución de la tolerancia al ejercicio. La progresión de la enfermedad, junto con los tratamientos empleados para su control, condicionan su calidad de vida (CV) (1,2).

Tradicionalmente, hemos definido la salud en términos de diagnóstico, morbilidad (centrada en parámetros fisiopatológicos) y tasas de mortalidad. Desde hace unas décadas se ha dado importancia al aspecto biopsicosocial de la enfermedad y se ha considerado esta desde una perspectiva multidimensional donde, no solo el aspecto físico y sus medidas tienen importancia, sino también la percepción del paciente y su manera de afrontar la enfermedad. A partir de este punto, el concepto de calidad de vida ha ido tomando un protagonismo destacable en la evaluación de los pacientes como una medida más de clasificación de su gravedad y de respuesta al tratamiento (3).

La medida de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) permite valorar la enfermedad desde la perspectiva del paciente, aportando información valiosa tanto para la clínica como para la investigación (1-3).

En 1994, la Organización Mundial de la Salud (OMS) definió la calidad de vida como “la percepción personal de un individuo de su situación en la vida, dentro del contexto cultural y de los valores en que vive en relación con sus objetivos, expectativas, valores e intereses. La calidad de vida no es igual a estado de salud, estilo de vida, satisfacción con la vida, estado mental ni bienestar, sino que es un concepto multidimensional que debe tener en cuenta la percepción por parte del individuo de este y otros conceptos de la vida” (4).

La CVRS se refiere a los sentimientos que el paciente presenta acerca de las limitaciones que la enfermedad le produce y en cómo las afronta y puede modificarse con el tiempo. Es un concepto unipersonal y multidimensional (actitud frente a la vida, creencias, actividad laboral,...) en el que se engloban la esfera física y síntomas, estado psicológico y emocional y las relaciones sociales, y es una evaluación subjetiva del paciente acerca de su bienestar funcional y psicológico y no siempre coincide con las estimaciones realizadas por el médico. Así, aunque algunos parámetros, como el volumen espiratorio forzado en el primer segundo ( $FEV_1$ ) o el índice de masa corporal (IMC), tienen valor pronóstico sobre la morbimortalidad en pacientes con FQ, son pobres predictores de la sensación de falta de bienestar percibida por el sujeto (1-4).

## IMPORTANCIA DE LA MEDIDA DE LA CALIDAD DE VIDA

La medida de la CVRS se ha empleado para calcular los costes intangibles de la enfermedad, así como para predecir la supervivencia y la tasa de ingresos hospitalarios (1,5). Su valoración toma importancia como medida de la respuesta al tratamiento y también en la clasificación de la gravedad de una enfermedad determinada, y es especialmente importante en la evaluación de las consecuencias de las enfermedades crónicas, ya que las medidas fisiológicas proporcionan datos importantes para los clínicos, pero tienen un interés limitado para los pacientes. Proporciona información útil para los clínicos para comprender las diferencias en las actividades diarias de pacientes con similar grado de gravedad de la enfermedad. Nos puede ayudar a comprender la falta de relación entre la capacidad funcional y la percepción de la salud que tiene el individuo, a favorecer la adherencia al tratamiento, a entender el beneficio de una terapia cuando no se refleja en las medidas fisiológicas tradicionales y a comprender la falta de percepción de la mejoría a pesar de objetivarla en los parámetros tradicionales, comparar dos intervenciones terapéuticas, valorar el progreso de los pacientes, describir el efecto de una enfermedad en la dinámica diaria de un paciente y ayudar en las decisiones clínicas (3,6,7). La *Food and Drug Administration* (FDA) ha aprobado el uso de instrumentos para medir la CVRS en ensayos clínicos como medio para comprender el impacto del tratamiento sobre los síntomas y actividad diaria del paciente y se considera que podría ser una medición más sensible que medidas fisiológicas como el  $FEV_1$  (8). En niños mayores y adolescentes se han observado mayores tasas de falta de adherencia al tratamiento y de abandono, por lo que, especialmente en este grupo de edad, cobra mayor importancia la medición de la CVRS. Los administradores sanitarios quieren medir la salud como un indicador de la calidad de la atención sanitaria, para monitorizar la efectividad de diferentes estructuras organizativas y analizar los costes y beneficios de determinadas intervenciones médicas (6,7).

## INSTRUMENTOS DE MEDIDA

La CVRS se mide mediante cuestionarios. Están diseñados para proporcionar mediciones normalizadas del deterioro de la salud y han de evaluar la distancia entre la CV actual ligada a la enfermedad y el estilo de vida deseado. El problema estriba en la forma de tasar esta diferencia y en que, además, el método elegido debe cumplir una serie de condiciones. Según el comité científico del *Medical Outcomes Trust*, estas condiciones se basan en 8 atributos básicos: modelo conceptual y de medida, fiabilidad, validez, sensibilidad al cambio, interpretabilidad de las puntuaciones, carga de administración para el entrevistador y el entrevistado, formatos alternativos, adaptación transcultural y lingüística. Según las guías de la FDA, durante el desarrollo de un instrumento de medida de CV se deben cumplir cuatro pasos: a) identificación de los conceptos y dominios que son importantes para los pacientes y que se incluyen en el esquema de trabajo; b) creación de un instrumento que incluya los ítems, tiempo de administración y de memoria y escalas de respuesta; c) evaluación de las propiedades psicométricas de la medida; y d) modificación del instrumento tal como se aplica en la investigación y marco de aplicación. También se debe cuantificar en qué magnitud el cambio de la medida es clínicamente significativo, o existe una diferencia mínimamente importante, y el momento y frecuencia de administración del cuestionario (1,3,7,9).

Los instrumentos de medida pueden ser muy simples (medición de un solo síntoma) o complejos (multidimensionales como las medidas de la CVRS), y pueden ser genéricos o específicos. La mayoría han sido diseñados en lengua inglesa. Para que un cuestionario sea aplicable en un contexto cultural distinto del de origen es necesario seguir un proceso sistemático de adaptación lingüística que lo adecue a las características de la nueva cultura, así como realizar estudios de validación de la nueva versión adaptada. Por otro lado, prácticamente todos los cuestionarios tienen un *copyright*; por lo tanto, antes de utilizarse, debe solicitarse el consentimiento a los autores. En la mayoría de los cuestionarios de CVRS los autores especifican la forma de administración recomendada para la que han sido diseñados, y que hay que mantener siempre que sea posible (1,3,6,9).

### ESCALAS DE SALUD GENERAL O CUESTIONARIOS GENÉRICOS

Cubren una gran cantidad de dimensiones, exploran un amplio abanico de problemas sanitarios y, dada su polivalencia, son útiles para evaluar el estado de salud de la población y establecer comparaciones entre grupos diferentes de pacientes o de enfermedades y entre grupos de enfermos y la población sana. Por su carácter general presentan los siguientes inconvenientes: menor sensibilidad por pérdida del interés del sujeto, dificultad para profundizar en los aspectos más particulares e importantes de una enfermedad concreta y, por último, falta de capacidad para detectar cambios de pequeña magnitud en la CVRS originados tras la aplicación de un tratamiento particular. Los más utilizados son el *Sickness Impact Profile* (SIP), el *Nottingham Health Profile* (NHP) y el *SF-36* (ampliamente utilizado en enfermedades respiratorias) (1,3,6,9).

### ESCALAS DE SALUD O CUESTIONARIOS ESPECÍFICOS

Generan mayor interés para el paciente y tienen una mayor sensibilidad que los anteriores para captar cambios evolutivos, pero no permiten comparar el mayor o menor deterioro de CVRS presente en diferentes enfermedades. Estos nos dan mayor capacidad de discriminación y de predicción, y son particularmente útiles para ensayos clínicos.

### ESCALAS DE UTILIDAD

Cuantifican el valor que los pacientes y la sociedad otorgan a diversos ámbitos de la salud. Proporcionan una puntuación única en una escala que va de 1 a 0, donde 1 representa el valor máximo de salud y 0 la muerte. Algunas de las escalas de este tipo más conocidas son: el *Quality of Well-being Scale*, el *Feeling Thermometer*, el *Multi-Attribute Health Utilities Index* y el *EuroQol* (este último se modificó dando lugar al *EQ-5D* en 1991, que es la versión vigente actualmente (10)). El *EQ-5D* se utiliza en una gran variedad de enfermedades y tratamientos para hacer una evaluación descriptiva de la CVRS, así como en investigación clínica para medir resultados y, sobre todo, en la evaluación económica, donde es el instrumento de medida más usado para valorar la efectividad de las intervenciones en Sanidad y la relación coste-utilidad de las mismas (1,3,6,9).

## CUESTIONARIOS MÁS UTILIZADOS EN FQ

No existe un *gold estándar* para la medición de la CVRS en FQ. Se han aplicado diferentes métodos y es difícil establecer comparaciones entre ellos (1,11-39).

De los cuestionarios genéricos, el más utilizado es el *SF-36* (11,12), que ha sido validado en adolescentes y adultos con FQ (13), pero no discrimina bien entre los distintos grados de gravedad de la enfermedad y no detecta cambios en la progresión de la misma.

El *SF-36* incluye 36 ítems que se distribuyen en ocho dimensiones (Actividad física, Rol físico, Actividad social, Rol emocional, Salud mental, Percepción de la salud general, Dolor corporal y Vitalidad). Es aplicable a población

general y a enfermos, y detecta estados de salud tanto positivos como negativos. Se puntúa de 0 (peor) a 100 (mejor). A partir de las dimensiones anteriores se pueden obtener dos puntuaciones sumario (física y mental). Existen dos versiones (versión 1 y versión 2) (11,13). Está validado en español (12).

En niños se ha utilizado el *Child Health Questionnaire* (CHQ), aunque podría no ser lo suficientemente sensible para valorar la CVRS en niños con FQ (14).

Los cuestionarios específicos de patología respiratoria más utilizados en FQ son el *Chronic Respiratory Disease Questionnaire* (CRDQ) (14,15) y el *St. George Respiratory Questionnaire* (SGRQ) (1,2).

El CRDQ fue el primer cuestionario de calidad de vida que evaluó la limitación crónica al flujo aéreo. *Bradley et al.* adaptaron y acortaron el CRDQ para una muestra de pacientes con FQ y demostraron que las dimensiones relacionadas con la astenia, los sentimientos y la autosuficiencia tenían una alta consistencia interna y validez, mientras que la dimensión relacionada con la disnea tenía una baja consistencia interna (15). Sin embargo, no es un cuestionario lo suficientemente específico para medir la CVRS en pacientes con FQ (17).

El cuestionario respiratorio de *St. George* (SGRQ) se ha convertido en uno de los instrumentos más utilizados para evaluar la CVRS en pacientes respiratorios en estudios descriptivos y de evaluación terapéutica (18); se ha traducido a diversos idiomas y ha sido validado en español (19).

El SGRQ consta de 50 ítems repartidos en tres dimensiones: Síntomas, Actividad e Impacto. Los ítems de la dimensión de Síntomas se refieren a la frecuencia y gravedad de los síntomas respiratorios. La dimensión de Actividad contiene ítems que se refieren a la limitación de la actividad debida a la disnea. La dimensión de Impacto contiene los ítems referidos a las alteraciones psicológicas, sociales y de la esfera laboral producidas por la enfermedad respiratoria. No es específico para una enfermedad concreta, sino que se desarrolló para el análisis de la calidad de vida de pacientes con limitación crónica al flujo aéreo, causada por la EPOC o el asma bronquial (20). Nuestro grupo validó el cuestionario respiratorio de *St. George* para su empleo en población adulta con FQ, observando que discriminaba adecuadamente entre los distintos grados de gravedad de la función pulmonar (Tablas 1 y 2). Sin embargo, no contemplaba otros aspectos específicos de la enfermedad como la afectación digestiva o el estado nutricional. El SGRQ presenta una fuerte consistencia interna cuando se utiliza en pacientes adultos con FQ, ya que el coeficiente alfa de Cronbach fue de 0,86, lo cual es suficiente para poder utilizar el cuestionario en la comparación entre grupos de pacientes (2) (Tabla 3). En nuestro estudio (2), las personas con FQ obtuvieron en el SGRQ puntuaciones superiores a las de una población de referencia (19), lo que traduce una peor CV, a pesar de ser más jóvenes. Asimismo, su percepción de la salud fue peor que la de una población de referencia de pacientes con EPOC (19), de mayor edad. También encontramos una fuerte correlación positiva entre las 3 dimensiones del SGRQ y la edad (a mayor edad, peor CV), que posiblemente está relacionada con el deterioro progresivo de la función pulmonar y puntuaciones mayores en el SGRQ en los pacientes que habían presentado al menos una agudización respiratoria en el año previo al estudio, con significación estadística en la dimensión de impacto y en la puntuación global. Este hecho puede guardar relación con los problemas de carácter psicosocial que provocan las frecuentes agudizaciones respiratorias en lo referente al tiempo de ocio, situación laboral, repercusión psicológica, etc. Al clasificar a las personas con FQ en función del FEV<sub>1</sub> (%) (>80%, 40-80%, <40%) observamos que existe una gradación paralela entre la gravedad de la función pulmonar y las puntuaciones en el SGRQ, en las 3 dimensiones (con significación estadística). Esto corrobora la validez del SGRQ, ya que discrimina adecuadamente a los pacientes en función de la gravedad de la afectación pulmonar (2) (Tablas 1 y 2). Existen muchos estudios que ratifican esta relación entre la función pulmonar y distintos cuestionarios de calidad de vida en FQ, tanto genéricos como específicos (16,21-24).

Se han desarrollado y validado cuestionarios específicos para FQ (1,7,8,16,21-39): *Cystic Fibrosis Questionnaire* (CFQ/CFQ-R), *Cystic Fibrosis Quality of Life Questionnaire* (CFQoL), *Questions on Life Satisfaction* (FLZ-CF),

*Cystic Fibrosis Diary*, DISABKIDS. También se han desarrollado escalas específicas para adultos con FQ como el *Memorial Symptom Assessment Scale* (MSAS) con 3 dominios (psicológico, respiratorio y gastrointestinal) y el *Living with Cystic Fibrosis Questionnaire* (LCFQ), aplicable en jóvenes para medir, sobre todo, aspectos psicosociales de la CVRS.

	FEV <sub>1</sub> >80% (n=12)	FEV <sub>1</sub> 40-80% (n=14)	FEV <sub>1</sub> <40% (n=9)	p*
	M±DE	M±DE	M±DE	
Síntomas	23,7±13,4	35,6±17,7	50,3±19	0,0043
Actividad	18,8±20,8	24,3±22,2	49,6±25,2	0,01
Impacto	12,4±11	15,3±10,1	32,1±14,6	0,0025
Global	16,2±12,4	21,4±13,9	40,4±16,3	0,0013

p entre los 3 grupos (Kruskal-Wallis). M±DE : Media±desviación estándar. Tomada de Ref. 2.

	Síntomas		Actividad		Impacto		Global	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Edad	0,49	0,003	0,53	0,001	0,51	0,002	0,57	0,000
NIH modificado	-0,61	0,000	-0,47	0,004	-0,48	0,004	-0,55	0,001
Bhalla	-0,4	0,017	-0,29	0,097	-0,34	0,049	-0,36	0,033
FEV <sub>1</sub> %	-0,46	0,006	-0,4	0,015	-0,4	0,018	-0,46	0,006
IMC	0,15	0,4	0,38	0,024	0,48	0,003	0,42	0,011

Test de Spearman. NIH: National Institutes of Health. IMC: Índice de masa corporal . Bhalla: Sistema de puntuación basado en la tomografía computarizada tórax (a menor puntuación final, peor estado radiológico). Tomada y modificada de Ref. 2.

Variables	Síntomas	Actividad	Impacto	Total
Puntuación media ± DE	35,29±19,3	28,9±25,2	18,6±14,6	24,5±16,8
Ítems no contestados (%)*	0,5	0	0,7	0,4
Rango observado	4,42-79,3	0-74,7	0-54,3	1,93-62,4
Efecto techo	0	0	0	0
Efecto suelo	0	8	1	0
Correlación ítem-escala*	0,37-0,77	0,06-0,82	0,08-0,67	
Alfa de Cronbach*	0,61	0,87	0,494	0,864

DE: Desviación estándar. Efecto techo: número de pacientes que alcanzaron la puntuación máxima (100 puntos) en cada escala o en la puntuación total del cuestionario. Efecto suelo: número de pacientes que alcanzaron la puntuación mínima (0 puntos) en cada escala o en la puntuación total del cuestionario. \*No incluidas las preguntas con posibilidad de respuesta condicionada (preguntas 6, 8, 10 y 14). Tomada de Ref. 2.



*Gee et al.* crearon un cuestionario específico para adultos y adolescentes con FQ: *Cystic Fibrosis Quality of Life Questionnaire* (CFQoL) (30). También ha sido suficientemente validado. Tiene 52 ítems divididos en nueve dimensiones: Actividad física, Aislamiento social, Cumplimiento del tratamiento, Síntomas respiratorios, Respuesta emocional, Preocupación por el futuro, Relaciones interpersonales, Imagen corporal y Relaciones en el trabajo (30). El CFQoL tiene buenas correlaciones con la función pulmonar y el IMC en pacientes adolescentes y adultos con FQ y es útil en estudios longitudinales y ensayos clínicos (21). El cuestionario CFQoL ha sido validado también en italiano (31), pero no en español. También se ha demostrado que puede predecir la supervivencia en pacientes con FQ. Un estudio realizado por *Abbot et al.* en pacientes seguidos durante 10 años, observa que el dominio de funcionamiento físico del CFQoL y el dominio del dolor del SF-36 son importantes predictores de supervivencia (32).

El CFQ es un cuestionario de CVRS diseñado específicamente para pacientes con FQ, que fue inicialmente desarrollado en Francia (y traducido a diferentes idiomas incluyendo el español) (33,34) y que presenta versiones específicas para niños (6-13 años), padres de niños de 6 a 13 años y adolescentes y adultos (mayor de 14 años) con FQ (CFQ14+). Fue traducido y validado en su versión inglesa (35) y ha sufrido diferentes modificaciones posteriores convirtiéndose en su versión revisada (CFQR) que ha sido traducida y validada en diferentes idiomas (16,22-24,36,37).

Esta versión revisada también ha sido traducida al español para su uso en población hispanohablante de Estados Unidos (38) y nuestro grupo la ha adaptado, realizando pequeñas modificaciones, para hacerla más adecuada para población española, y validado en adolescentes y adultos con FQ (CFQR 14+ Spain) (24).

CFQ tiene cinco dimensiones genéricas: Síntomas, Actividad (por ejemplo: estudia o trabaja), Psicológico o Emocional, Energía/Astenia y Dominio Social. A estas se le añaden cuatro dimensiones específicas de FQ: Alteraciones alimentarias, Imagen corporal, Azoramiento causado por los síntomas y Carga del tratamiento (33). El CFQR 14 + Spain consiste en 50 ítems estructurados en 12 dominios, que se dividen a su vez en 6 que valoran aspectos generales de la CVRS -capacidad física (8 ítems), limitaciones de rol (4 ítems), vitalidad (4 ítems), percepción de la salud (3 ítems), estado emocional (5 ítems) y aislamiento social (6 ítems)-; y 6 dominios que valoran aspectos específicos de la FQ -imagen corporal (3 ítems), problemas con la alimentación (3 ítems), carga del tratamiento (3 ítems), problemas de peso (1 ítem), síntomas respiratorios (7 ítems) y síntomas digestivos (3 ítems)-. Se tarda aproximadamente 10-15 minutos en rellenar el cuestionario. Las puntuaciones varían de 0-100, siendo las puntuaciones mayores las que corresponden a una mejor CVRS. Las puntuaciones de cada dominio se calculan si se completan al menos 2/3 de las preguntas. No existe una puntuación total del cuestionario que integre todos los dominios (16-24) (Fig. 1-5).




FIGURA 2

CUESTIONARIO CFQR 14+ SPAIN Página 2\*

<b>CFQ-R</b>		<b>Adolescentes y Adultos (Pacientes de catorce años en adelante)</b>			
		CYSTIC FIBROSIS QUESTIONNAIRE-REVISED			
<b>Sección II. Calidad de Vida</b>		<i>Por favor marque la alternativa correspondiente a su contestación.</i>			
<i>Durante las pasadas dos semanas, cuanta dificultad ha tenido:</i>		<b>Mucha dificultad</b>	<b>Alguna dificultad</b>	<b>Un poco de dificultad</b>	<b>Ninguna dificultad</b>
1.	Participando en actividades extenuantes como correr o practicar algún deporte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	Caminando tan rápido como los demás	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.	Cargando o levantando cosas pesadas como libros o mochilas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.	Subiendo escaleras	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.	Subiendo escaleras tan rápido como los demás	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Y en las pasadas dos semanas, indique con qué frecuencia:</i>		<b>Siempre</b>	<b>A menudo</b>	<b>A veces</b>	<b>Nunca</b>
6.	Se sintió bien	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.	Se sintió preocupado(a)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.	Se sintió inútil	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.	Se sintió cansado(a)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10.	Se sintió con mucha energía	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11.	Se sintió agotado(a)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12.	Se sintió triste	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Por favor rodee con un círculo el número correspondiente a su respuesta. Por favor escoja <u>una sola respuesta</u> para cada pregunta.</i>					
<i>Pensando en su estado de salud en las últimas dos semanas:</i>					
13.	¿Hasta que punto tiene dificultad al caminar?				
	1. Pudo caminar por mucho tiempo sin cansarse				
	2. Pudo caminar por mucho tiempo pero se cansa				
	3. No pudo caminar por mucho tiempo porque se cansa rápidamente				
	4. Evita caminar cuando le es posible porque se cansa mucho				
14.	¿Cómo se siente con respecto al comer?				
	1. Sólo pensar en comida le causa malestar				
	2. No disfruta al comer				
	3. Algunas veces disfruta al comer				
	4. Siempre disfruta al comer				
15.	¿Hasta qué punto los tratamientos le hacen su vida diaria más difícil?				
	1. Nada en lo absoluto				
	2. Un poco				
	3. Moderadamente				
	4. Mucho				
<hr/>					
Para ser completado por el administrador.					
Fecha	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/>	# Centro	<input style="width: 50px; height: 20px;" type="text"/>	Iniciales del Paciente	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/>
	Día Mes Año		(Opcional)		N N A
# Paciente	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/>				
©Quitner & Perwien, 2001					
CFQ-R Adolescente / Adulto. Versión en Español 1 0					
Página 2					

FIGURA 3

CUESTIONARIO CFQR 14+ SPAIN Página 3\*



**CFQ-R**  
CYSTIC FIBROSIS QUESTIONNAIRE-REVISED

**Adolescentes y Adultos** (Pacientes de catorce años en adelante)

16. ¿Cuánto tiempo le dedica cada día a sus tratamientos?

1. mucho tiempo
2. algo
3. poco
4. casi nada

17. ¿Qué grado de dificultad le supone para usted hacer los tratamientos (incluyendo medicamentos) cada día?

1. Nada en lo absoluto
2. Un poco
3. Moderadamente
4. Mucho

18. ¿Cómo piensa que es su salud en este momento?

1. Excelente
2. Buena
3. Más a menos
4. Mala

*Por favor marque la alternativa correspondiente a su contestación.*

*Pensando en su salud durante las pasadas dos semanas, indique cómo de verdaderas o falsas son las siguientes frases.*

	Muy cierto	Mayormente cierto	Mayormente falso	Muy falso
19. Tengo dificultad en recuperarme después de hacer esfuerzos físicos.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Tengo que limitar mis actividades físicas como correr o practicar deportes.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Tengo que obligarme a comer.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Tengo que quedarme en casa más de lo que quisiera.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. Me siento cómodo hablando sobre mi enfermedad con otros.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Pienso que estoy muy delgado(a).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. Pienso que me veo diferente en comparación con otros(as) de mi edad.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. Me siento mal con respecto a mi apariencia física.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. La gente teme a contagiarse de mí.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28. Me reúno con mis amigos a menudo.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29. Pienso que mi tos molesta a los demás.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30. Me siento cómodo(a) saliendo por la noche.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31. Me siento solo a menudo.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
32. Me siento(a) saludable.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
33. Me resulta difícil hacer planes para el futuro (por ejemplo, ir a la universidad, matrimonio, etc.).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

---

Para ser completado por el administrador:

Fecha 

Dia	Mes	Año			

 # Centro 



 Iniciales del Paciente 

N	N	A

 # Paciente 

--	--	--	--

(Opcional)

©Quittner & Perwien, 2001 CFQ-R Adolescente / Adulto, Versión en Español 1.0 Página 3

FIGURA 4

CUESTIONARIO CFQR 14+ SPAIN Página 4\*

CFQ-R		Adolescentes y Adultos (Pacientes de catorce años en adelante)																					
CYSTIC FIBROSIS QUESTIONNAIRE-REVISED																							
<p>Pensando en su salud durante las pasadas dos semanas, indique cómo de verdaderas o falsas son las siguientes frases.</p>																							
34. Llevo una vida normal.....		Muy cierto	Mayormente cierto	Mayormente falso	Muy falso																		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																		
<p><b>Sección III. Escuela, Trabajo, o Actividades Diarias</b></p>																							
<p>Por favor seleccione el número o la alternativa correspondiente a su contestación.</p>																							
35. ¿Durante las dos semanas pasadas, hasta qué punto tuvo dificultad para mantenerse al día en su trabajo escolar, profesional, o en otras actividades diarias?																							
<p>1. No ha tenido dificultad en mantenerse al día            2. Ha podido mantenerse al día aunque se le ha hecho difícil            3. Se ha atrasado            4. No ha podido hacer estas actividades en lo absoluto.</p>																							
36. ¿Durante las últimas dos semanas, con qué frecuencia estuvo ausente de la escuela, trabajo, o no pudo completar sus actividades diarias por culpa de su enfermedad o sus tratamientos?																							
<p><input type="checkbox"/> Siempre      <input type="checkbox"/> Con frecuencia      <input type="checkbox"/> Algunas veces      <input type="checkbox"/> Nunca</p>																							
37. ¿Con qué frecuencia le impide a usted la fibrosis quística alcanzar sus metas en los estudios, en el trabajo o respecto a otros objetivos personales?																							
<p><input type="checkbox"/> Siempre      <input type="checkbox"/> Con frecuencia      <input type="checkbox"/> Algunas veces      <input type="checkbox"/> Nunca</p>																							
38. ¿Con qué frecuencia le impide la fibrosis quística salir de su casa para hacer actividades cotidianas como, por ejemplo, ir de compras o ir al banco?																							
<p><input type="checkbox"/> Siempre      <input type="checkbox"/> Con frecuencia      <input type="checkbox"/> Algunas veces      <input type="checkbox"/> Nunca</p>																							
<p><b>Sección IV. Dificultades con los Síntomas</b></p>		<p>Por favor seleccione la alternativa correspondiente.</p>																					
Durante las pasadas dos semanas:																							
39. Ha tenido dificultad para aumentar de peso.....		Bastante	Algo	Poco	Nunca																		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																		
40. Ha estado congestionado(a).....		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																		
41. Ha tosido durante el día.....		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																		
42. Ha tenido que expectorar mucosidad.....		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																		
		Pase a la pregunta 44.																					
43. Su mucosidad ha sido mayormente:																							
<p><input type="checkbox"/> Transparente    <input type="checkbox"/> Transparente a amarilla    <input type="checkbox"/> Amarillosa-verdosa    <input type="checkbox"/> Verde con muestras de sangre    <input type="checkbox"/> No sé</p>																							
Indique con qué frecuencia en las pasadas dos semanas:																							
44. Ha presentado pitos al respirar.....		Siempre	A menudo	A veces	Nunca																		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																		
Para ser completado por el administrador:																							
Fecha	# Centro	Iniciales del Paciente	# Paciente																				
<table border="1"> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td> </tr> <tr> <td>Día</td><td>Mes</td><td>Año</td><td></td><td></td><td></td> </tr> </table>							Día	Mes	Año				<input type="text"/> (Opcional)	<table border="1"> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td> </tr> <tr> <td>N</td><td>N</td><td>A</td> </tr> </table>				N	N	A	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		
Día	Mes	Año																					
N	N	A																					
©Quitner & Penwell, 2001		CFQ-R Adolescente / Adulto, Versión en Español 1.0		Página 4																			



Tabla 4		Descripción general, consistencia interna y reproductibilidad del CFQR 14+ Spain					
	Nº ítems	$\alpha$ de Cronbach	Test-retest (Spearman)		CCI*	Efecto suelo	Efecto techo
Dimensión			r	p			
Capacidad física	8	0,96	0,95	0,000	0,95	2,3	11,6
Limitaciones de rol	4	0,81	0,87	0,000	0,78	0	39,5
Vitalidad	4	0,89	0,90	0,000	0,88	0	18,6
Estado emocional	5	0,87	0,77	0,000	0,72	0	25,6
Aislamiento social	6	0,75	0,80	0,000	0,77	0	0
Imagen corporal	3	0,70	0,53	0,034	0,54	2,3	18,6
Problemas con la alimentación	3	0,87	0,78	0,000	0,75	0	46,5
Carga del tratamiento	3	0,57	0,79	0,000	0,77	2,3	4,7
Percepción de la salud	3	0,79	0,86	0,000	0,86	2,3	9,3
Problemas de peso	1	-	0,74	0,001	0,73	14	55,8
Síntomas respiratorios	7	0,78	0,79	0,000	0,78	0	0
Síntomas digestivos	3	0,31	0,49	0,057	0,47	0	20,9

\*CCI: Coeficiente de correlación intraclase. Tomada de Ref. 24.

En la validación de la versión española del CFQR 14 + el alfa de Cronbach fue  $>0,70$  para todas las escalas, excepto para síntomas digestivos y carga de tratamiento. Cuarenta ítems (de 50) presentaron correlaciones ítems-escala mayores a 0,70, y el 98% mayores a 0,40. La reproductibilidad test-retest (coeficiente de Spearman) osciló entre 0,49-0,95 y el coeficiente de correlación intraclase alcanzó puntuaciones mayores de 0,70 en 10 de 12 escalas. Todas las dimensiones correlacionaron significativamente con las puntuaciones del SGRQ. El efecto suelo fue menor al 15% en todas las dimensiones y el efecto techo fue elevado en 7 dimensiones (24) (Tabla 4).

Tabla 5		Correlaciones entre las escalas del CFQR 14+ Spain y diversas variables clínicas, espirométricas, radiológicas y antropométricas						
	Edad	FEV <sub>1</sub> %	FVC%	Bhalla	Nº Agudizaciones	IMC	Masa grasa (kg) &	IMM
Capacidad física	-0,31*	0,51**	0,55**	0,43**	-0,42**	0,16	-0,20	0,49**
Limitaciones de rol	-0,18	0,50**	0,49**	0,40**	-0,30*	0,17	-0,05	0,31
Vitalidad	-0,29	0,48**	0,50**	0,28	-0,29	0,19	-0,08	0,41*
Estado emocional	-0,42**	0,34*	0,37*	0,21	-0,19	-0,03	-0,16	0,19
Aislamiento social	-0,41**	0,24	0,08	0,003	0,04	-0,07	-0,17	0,10
Imagen corporal	-0,07	0,44**	0,48**	0,34*	-0,27	0,24	0,08	0,32*
Problemas alimentación	-0,23	0,44**	0,41**	0,29	-0,25	0,20	-0,05	0,37*
Carga de tratamiento	-0,09	0,10	0,13	0,10	-0,11	0,02	0,08	0,12
Percepción de la salud	-0,32*	0,43**	0,39**	0,26	-0,25	-0,02	-0,19	0,17
Problemas con el peso	-0,12	0,37*	0,36*	0,36*	-0,06	0,37*	0,46**	0,13
Síntomas respiratorios	-0,24	0,37*	0,46**	0,43**	-0,44**	0,09	-0,11	0,29
Síntomas digestivos	-0,20	0,28	0,28	0,41**	-0,20	0,12	0,10	0,11

\*\*Correlación Spearman significativa  $p < 0,01$  (bilateral). \*  $p < 0,05$  (bilateral). IMC: índice de masa corporal. &: Estimado a partir de la medida de los pliegues. Sistema de puntuación Bhalla: basado en la tomografía computarizada de tórax (a menor puntuación final, peor estado radiológico). FEV<sub>1</sub> %: volumen espiratorio forzado en el primer segundo en porcentaje respecto al predicho. FVC %: capacidad vital forzada en porcentaje respecto al predicho. IMM: Índice de desnutrición de masa magra (a menor valor, mayor desnutrición). Tomada de Ref. 24.

El cuestionario CFQR es capaz de detectar cambios tras una intervención terapéutica (39) y es sensible en la detección de modificaciones en el estado de salud a lo largo del tiempo asociadas a cambios en los síntomas respiratorios y en el peso (40). Nuestro grupo (24) encontró magníficas correlaciones entre los parámetros respiratorios (clínicos, espirométricos y radiológicos) y prácticamente todas las dimensiones del cuestionario, y permitió diferenciar adecuadamente los distintos grados de gravedad en función del FEV<sub>1</sub>. Por otro lado, los pacientes que habían padecido más agudizaciones respiratorias en el año previo tenían peores puntuaciones en la sintomatología respiratoria y la capacidad física (Tabla 5).

En cuanto a los dominios que exploran otros aspectos de la enfermedad, parece claro en todas las versiones que las dimensiones imagen corporal, problemas con la alimentación y problemas de peso podrían tener poca sensibilidad al cambio, por lo que se deberían realizar mejoras en su poder discriminativo. En este sentido, cabe destacar que la escala peso está representada por un único ítem, lo que influye en que este dominio tenga una menor variabilidad en las respuestas y, por tanto, unos efectos suelo y techo mayores que en el resto de las dimensiones. La desnutrición y la malabsorción condicionaron significativamente peores puntuaciones solo en algunos dominios relacionados. Observamos buenas correlaciones entre la dimensión problemas con el peso y el IMC y la masa grasa (como marcadores del estado nutricional). Sin embargo, más interesantes quizás son las correlaciones significativas entre el índice de desnutrición de masa magra y dimensiones como la capacidad física, la vitalidad, la imagen corporal o los problemas con la alimentación. En este sentido, aunque los pacientes desnutridos en función del IMC tuvieron puntuaciones más bajas que los normonutridos, solo alcanzaron diferencias estadísticamente significativas en la dimensión problemas de peso. Por el contrario, los pacientes desnutridos según el índice de masa magra, alcanzaron puntuaciones significativamente diferentes en las escalas capacidad física, vitalidad y síntomas respiratorios (24). Tanto en pacientes con FQ como con bronquiectasias (BQ) no FQ y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, se han encontrado (incluso en enfermos clínicamente estables, como era nuestro grupo) asociaciones entre la reducción de la masa magra y el incremento de la proteólisis muscular, con un aumento de las agudizaciones respiratorias, peor función pulmonar y niveles más elevados de mediadores proinflamatorios (41,42). De igual forma, los pacientes con FQ y afectación más grave presentan menor masa magra, menor presión inspiratoria máxima y menor grosor del diafragma (43).

## FACTORES QUE INFLUYEN EN LA CALIDAD DE VIDA EN FQ

La **adaptación psicosocial** a la enfermedad crónica se ha relacionado con los cambios en la CV a lo largo del tiempo. Se ha postulado que los pacientes con FQ, comparados con la población general, están relativamente bien ajustados desde el punto de vista psicológico en relación a su diagnóstico y al grado de gravedad de la enfermedad, con menor afectación de la CVRS de lo que cabría esperar (1,44). Esta podría depender en gran medida del estilo de vida, de las estrategias de afrontamiento individuales, del estado emocional y del soporte social (25,26). Sin embargo, aquellos con una gran alteración en la función pulmonar sí que presentan una peor calidad de vida global (45). Usando cuestionarios con dominios físicos y psicosociales, los niños y adultos con FQ suelen presentar puntuaciones más bajas en los dominios físicos con respecto a la población general, pero puntuaciones similares en los dominios que miden la esfera psicosocial (1,25,26,46). En un estudio de nuestro grupo, los pacientes con FQ presentaron una mejor calidad de vida, medida con el SGRQ, que los sujetos con BQ no FQ, a pesar de tener mayor afectación respiratoria, mayor desnutrición y peor pronóstico (47). Los pacientes con FQ de mayor **edad** también comunican peor CVRS (1,2,16,21,24,48). Los jóvenes (1,48) presentarían mayor esperanza en el futuro y menor comprensión de las consecuencias negativas de la enfermedad, mientras que los mayores serían más conscientes de sus limitaciones físicas y sociales, afectando en mayor medida a su estado emocional y a su imagen corporal. Se han comunicado asociaciones entre el **sexo femenino** y una peor percepción de la CVRS en pacientes con enfermedades respiratorias crónicas y en FQ. Algunos autores proponen que las mujeres podrían tener una percepción más objetiva de su situación real, en referencia a la gravedad de su enfermedad (1,2,16,21,27,49).

En la literatura se ha estudiado la influencia de la **afectación respiratoria** y del **estado nutricional** en la CV de los pacientes con FQ, objetivándose que aquellos con una afectación respiratoria más grave y los desnutridos presentan peor calidad de vida que los pacientes con una enfermedad más leve (1,2,15,16,21-24,43,45,46). Los pacientes con peor función pulmonar, colonización crónica por *Pseudomonas aeruginosa*, mayor número de agudizaciones infecciosas e insuficiencia respiratoria, comunican peor calidad de vida (1,2,15,21,24,26,46,48). También se han asociado a peor calidad de vida la afectación nasosinusal grave, el dolor crónico, la diabetes, la necesidad de sonda de alimentación o de accesos venosos permanentes o estar en lista de espera de trasplante (1). El CFQoL tiene buenas correlaciones con la función pulmonar y el IMC en pacientes adolescentes y adultos con FQ (21,30), puede predecir la supervivencia (32) y es útil en estudios longitudinales y ensayos clínicos (21).



El CFQR permite diferenciar adecuadamente los distintos grados de gravedad de la enfermedad respiratoria (16,24), es capaz de detectar cambios tras una intervención terapéutica (39) y es sensible en la detección de modificaciones en el estado de salud a lo largo del tiempo asociadas a cambios en los síntomas respiratorios y el peso (39,40).

Por otro lado, un mejor **soporte social** (vivir con los padres, tener pareja, estar empleado,...) se asocia con una mejor CVRS en pacientes con FQ (1,25,26,44,48,50). En adolescentes, las familias son cruciales para guiar, dar soporte al crecimiento de la independencia y apoyar la transición a la etapa adulta (44). El desempleo se ha asociado a mayor afectación de la CV en pacientes adultos con FQ (utilizando el test CFQ) en los dominios capacidad física, limitaciones de rol y aislamiento social, incluso tras controlar por la gravedad de la enfermedad (50), ya que el ambiente laboral les proporcionaría un mejor soporte social (1). Sin embargo, un trabajo a tiempo completo se ha asociado a una menor CV, posiblemente debido al estrés asociado al tiempo que necesitan para el tratamiento de su enfermedad (1,26).

Se ha asociado la presencia de **síntomas depresivos y ansiosos** con una peor calidad de vida relacionada con la salud en población general, en enfermedades crónicas como la EPOC y también en pacientes con FQ, posiblemente relacionada con estrategias negativas de afrontamiento de la enfermedad. En algunos estudios, esta asociación se mantiene tras controlar por la función pulmonar y por la edad, sexo, situación laboral, suficiencia pancreática y diabetes relacionada con la FQ (1,51). En un trabajo de nuestro grupo, los pacientes con FQ con cribado positivo para depresión o para ansiedad comunicaron peor CVRS que los demás, incluso independientemente de la función pulmonar (47,52). Parece que podría haber una relación recíproca, de tal forma que la presencia de síntomas depresivos favorecería un empeoramiento de la enfermedad en relación a una peor adherencia terapéutica (percepción alterada de la autoeficacia, alteración de la atención y la concentración con olvidos en el tratamiento, descenso en el grado de energía y de la motivación con dificultad para el seguimiento del tratamiento) y el empeoramiento de la enfermedad aumentaría los síntomas depresivos. El "coping" es la forma de afrontamiento o modo de aceptar y adaptarse a la enfermedad que tiene el paciente, y podría explicar parte de la variabilidad existente en la CVRS y su relación con la presencia de depresión y/o ansiedad, ya que las formas negativas de afrontamiento pueden empeorar la percepción del estado de salud (1,51).

## CONCLUSIÓN

En resumen, cada vez más, los clínicos, investigadores, políticos y grupos de pacientes se están dando cuenta de la importancia de la medición de la calidad de vida relacionada con la salud en la práctica clínica, la investigación y la toma de decisiones políticas. La CVRS en FQ permite valorar la enfermedad desde la perspectiva del paciente aportando información valiosa tanto para la clínica como para la investigación. Las medidas repetidas de la CVRS pueden ayudar a valorar la adaptación del paciente a la enfermedad y a detectar cambios asociados a la instauración de tratamientos o a la evolución de la enfermedad.

## BIBLIOGRAFÍA

- Abbott J. Health-related quality of life measurement in cystic fibrosis: advances and limitations. *Chron Respir Dis*. 2009;6(1):31-41.
- Padilla A, Oliveira G, Oliveira C, Dorado A, Plata AJ, Gaspar I, et al. Validity and Reliability of the St George's Respiratory Questionnaire in Adults With Cystic Fibrosis. *Arch Bronconeumol*. 2007;43(4):205-11.
- Güell Rous R, Morante Vélez F. Conceptos generales. En: SEPAR, editor. Manual SEPAR de procedimientos: Herramientas para la medida de la calidad de vida relacionada con la salud. Barcelona: P. Permanyer; 2007. p.5-7. Disponible en: <http://www.separ.es/publicaciones/procedimientos.html>.
- World Health Organization Division of Mental Health. Quality of life assessment an annotated bibliography compiled by Louisa Hubanks and Willem Kuy Ken. WHO/MNH/PSF 94.1, Geneva World Health Organization 1994.
- Weiner JR, Toy EL, Sacco P, Duh MS. Costs, quality of life and treatment compliance associated with antibiotic therapies in patients with cystic fibrosis: a review of the literature. *Expert Opin Pharmacother*. 2008;9(5):751-66.
- Badia X, Roset M. EuroQoL. En: SEPAR editor. Manual SEPAR de procedimientos: Herramientas para la medida de la calidad de vida relacionada con la salud. Barcelona: P. Permanyer; 2007. p. 11-15. Disponible en: <http://www.separ.es/publicaciones/procedimientos.html>.
- Goss CH, Quittner AL. Patient-reported outcomes in cystic fibrosis. *Proc Am Thorac Soc*. 2007;4(4):378-86.
- Zemanick ET, Harris JK, Conway S, Konstan MW, Marshall B, Quittner AL, et al. Measuring and improving respiratory outcomes in cystic fibrosis lung disease: Opportunities and challenges to therapy. *J Cyst Fibros*. 2010;9(1):1-16.
- Valderas JM, Ferrer M, Alonso J. Instrumentos de medida de calidad de vida relacionada con la salud y de otros resultados percibidos por los pacientes. *Med Clin (Barc)*. 2005;125(Supl. 1):56-60.
- Brooks R. EuroQol: the current state of play. *Health Policy*. 1996;37(1):53-72.

11. Ware JE Jr, Kosinski M, Turner-Bowker DM, Gandek B. How to score version 2 of the SF-12 health survey (with a supplement documenting version 1). Lincoln (RI): Quality Metric Inc; 2002.
12. Vilagut G, Ferrer M, Rajmil L. El cuestionario de salud SF-36 español: una década de experiencia y nuevos desarrollos. *Gac Sanit*. 2005;19(2):135-50.
13. Gee L, Abbott J, Conway SP, Etherington C, Webb AK. Validation of the SF-36 for the assessment of quality of life in adolescents and adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2002;1(3):137-45.
14. Kosciak RL, Douglas JA, Zaremba K, Rock MJ, Splaingard ML, Laxova A, et al. Quality of life of children with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2005;147(Suppl 3):S64-S68.
15. Bradley J, Dempster M, Wallace E, Elborn S. The adaptations of a quality of life questionnaire for routine use in clinical practice: the Chronic Respiratory Disease Questionnaire in cystic fibrosis. *Qual Life Res*. 1999;8(1-2):65-71.
16. Quittner AL, Buu A, Messer MA, Modi AC, Watrous 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(4):2347-54.
17. Hatziaorou E, Karagianni P, Vidalis A, Bullinger M, Tsanakas I, DISABKIDS group. Quality of life in cystic fibrosis. *Hippokratia*. 2002;6(Suppl.1):67-71.
18. Ferrer M, Villasante C, Alonso J, Sobradillo V, Gabriel R, Vilagut G, et al. Interpretación de las puntuaciones de calidad de vida del cuestionario respiratorio de St. George. *Eur Respir J*. 2002;3:210-6.
19. Ferrer M, Alonso J, Prieto L, Plaza V, Monso E, Marrades R, et al. Validity and reliability of the St. George's Respiratory Questionnaire after adaptation to a different language and culture: the Spanish example. *Eur Respir J*. 1996;9(6):1160-6.
20. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis*. 1992;145(6):1321-7.
21. Gee L, Abbott J, Conway SP, Etherington C, Webb AK. Quality of life in cystic fibrosis: the impact of gender, general health perceptions and disease severity. *J Cyst Fibros*. 2003;2(4):206-13.
22. Klijn PH, Van Stel HF, Quittner AL, Van der Net J, Doeleman W, Van der Schans CP, et al. Validation of the Dutch cystic fibrosis questionnaire (CFQ) in adolescents and adults. *J Cyst Fibros*. 2004;3(1):29-36.
23. Bregnballe V, Thastum M, Lund LD, Hansen CR, Preissler T, Schiøtz PO. Validation of the Danish version of the revised cystic fibrosis quality of life questionnaire in adolescents and adults (CFQR14+). *J Cyst Fibros*. 2008;7(6):531-6.
24. Oliveira G, Oliveira C, Gaspar I, Cruz I, Dorado A, Pérez-Ruiz E, et al. Validation of the Spanish version of the Revised Cystic Fibrosis Quality of Life Questionnaire in adolescents and adults (CFQR 14+ Spain). *Arch Bronconeumol*. 2010;46(4):165-75.
25. Goldbeck L, Schmitz TG, Henrich G, Herschbach P. Questions on life satisfaction for adolescents and adults with cystic fibrosis. *Chest*. 2003;123(1):42-8.
26. Goldbeck L, Zerrer S, Schmitz TG. Monitoring quality of life in outpatients with cystic fibrosis: Feasibility and longitudinal results. *J Cyst Fibros*. 2007;6(3):171-8.
27. Besier T, Schmitz TG, Goldbeck L. Life satisfaction of adolescents and adults with cystic fibrosis: Impact of partnership and gender. *J Cyst Fibros*. 2009;8(2):104-9.
28. Schmidt S, Thyen U, Chaplin J, Mueller-Godeffroy E; European DISABKIDS Group. Cross-cultural development of a child health care questionnaire on satisfaction, utilization, and needs. *Ambul Pediatr*. 2007;7(5):374-82.
29. Simeoni MC, Schmidt S, Muehlan H, Debensson D, Bullinger M; DISABKIDS Group. Field testing of a European quality of life instrument for children and adolescents with chronic conditions: the 37-item DISABKIDS Chronic Generic Module. *Qual Life Res*. 2007 16(5):881-93.
30. Gee L, Abbott J, Conway SP, Etherington C, Webb AK. Development of a disease specific health related quality of life measure for adults and adolescents with cystic fibrosis. *Thorax*. 2000 55(11):946-54.
31. Monti F, Lupi F, Gobbi F, Agostini F, Miano A, Gee L, et al. Validation of the Italian version of the Cystic Fibrosis Quality of Life Questionnaire (CFQoL), a disease specific measure for adults and adolescents with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2008;7(2):116-22.
32. Abbott J, Hart A, Morton AM, Dey P, Conway SP, Webb AK. Can health-related quality of life predict survival in adults with cystic fibrosis? *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(1):54-8.
33. Henry B, Aussage P, Grosskopf C, Goehrs JM. Development of the Cystic Fibrosis Questionnaire (CFQ) for assessing quality of life in pediatric and adult patients. *Qual Life Res*. 2003;12(1):63-76.
34. Henry B, Staab D, Prados C, Aussage P, de Ponth-brune S, Grosskopf C, et al. How to measure quality of life in cystic fibrosis (CF) patients across countries and cultures: The Cystic Fibrosis Questionnaire (CFQ) [abstract]. *Pediatr Pulmonol*. 1998;17(Suppl): 392-3.
35. Quittner AL, Sweeny S, Watrous M, Munzenberger P, Bearss K, Gibson Nitza A, et al. Translation and linguistic validation of a disease-specific quality of life measure for cystic fibrosis. *J Pediatr Psychol*. 2000; 25(6):403-14.
36. Rozov T, Cunha MT, Nascimento O, Quittner AL, Jardim JR. Linguistic validation of cystic fibrosis quality of life questionnaires. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82(2):151-6.
37. Wenninger K, Aussage P, Wahn U, Staab D; German Cystic Fibrosis Questionnaire study group. The revised German Cystic Fibrosis Questionnaire: Validation of a disease-specific health-related quality of life instrument. *Qual Life Res*. 2003;12(1):77-85.
38. Quittner AL, Zapata C, Landon C. Spanish translation of the Cystic Fibrosis Questionnaire: preliminary results of the cognitive testing phase [abstract]. *Pediatr Pulmonol*. (Suppl 2002); 24:350.
39. Quittner AL, Modi AC, Wainwright C, Otto K, Kiriara J, Montgomery AB. Determination of the minimal clinically important difference scores for the Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised Respiratory Symptom Scale in two populations of patients with cystic fibrosis and chronic Pseudomonas aeruginosa airway infection. *Chest*. 2009;135(6):1610-8.
40. Sawicki GS, Rassouliyan L, McMullen AH, Wagener JS, McColley SA, Pasta DJ, et al. Longitudinal assessment of health-related quality of life in an observational cohort of patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2011;46(1):36-44.
41. Ionescu AA, Nixon LS, Luzio S, Lewis-Jenkins V, Evans WD, Stone MD, et al. Pulmonary function, body composition, and protein catabolism in adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(4):495-500.
42. Martínez-García MA, Perpiñá-Tordera M, Román-Sánchez P, Soler-Cataluña JJ, Carratalá A, Yago M, et al. The association between bronchiectasis, systemic inflammation and Tumor Necrosis Factor alpha. *Arch Bronconeumol*. 2008;44(1):8-14.
43. Enright S, Chatham K, Ionescu AA, Unnithan VB, Shale DJ. The influence of body composition on respiratory muscle, lung function and diaphragm thickness in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2007;6(6):384-90.
44. Szyndler JE, Towns SJ, van Asperen PP, McKay KO. Psychological and family functioning and quality of life in adolescents with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2005;4(2):135-44.
45. Wahl AK, Rustoen T, Hanestad BR, Gjengedal E, Moum T. Living with cystic fibrosis: Impact on global quality of life. *Heart Lung*. 2005;34(5):324-31.
46. Britt MT, Kotagal UR, Hornung RW, Atherton HD, Tsevat J, Wilmott RW. Impact of recent pulmonary exacerbations on quality of life in patients with cystic fibrosis. *Chest*. 2002;121(1):64-72.
47. Gaspar I. Calidad de vida relacionada con la salud en adultos con bronquiectasias. Influencia de la depresión y la ansiedad [tesis]. Málaga: Universidad de Málaga. 2011.
48. Hegarty M, MacDonald J, Watter P, Wilson C. Quality of life in young people with cystic fibrosis: effects of hospitalization, age and gender, and differences in parent/child perceptions. *Child Care Health Dev*. 2009;35(4):462-8.
49. Arrington-Sanders R, Yi MS, Tsevat J, Wilmott RW, Mrus JM, Britto MT. Gender differences in health-related quality of life of adolescents with cystic fibrosis. *Health Qual Life Outcomes*. 2006;4:5.
50. Havermans T, Colpaert K, Vanharen L, Dupont LJ. Health related quality of life in cystic fibrosis: to work or not to work? *J Cyst Fibros*. 2009;8(3):218-23.
51. Havermans T, Colpaert K, Dupont LJ. Quality of life in patients with cystic fibrosis: association with anxiety and depression. *J Cyst Fibros*. 2008;7(6):581-4.
52. Oliveira G, Oliveira C, Espildora F, Dorado A, Padilla A, De la Cruz JL, et al. Depression and anxiety in cystic fibrosis: quality of life correlation [abstract]. *J Cyst Fibros* 2010;9 (Suppl 1). ECFS Conference. Valencia 2010.



## Capítulo 41

# VENTILACIÓN NO INVASIVA CUIDADOS PALIATIVOS Y DEL PACIENTE TERMINAL

### **M<sup>a</sup> Carmen Martínez Carrasco**

Sección de Neumología Pediátrica. Unidad de Fibrosis Quística  
Hospital Universitario La Paz. Madrid

### **Concepción Prados Sánchez**

Servicio de Neumología. Unidad de Fibrosis Quística  
Hospital Universitario La Paz. Madrid

## VENTILACIÓN NO INVASIVA

### VENTILACIÓN MECÁNICA NO INVASIVA EN FIBROSIS QUÍSTICA

Gracias a los avances diagnósticos y terapéuticos, los enfermos con Fibrosis Quística (FQ) han alcanzado una mediana de vida superior a 38 años (1) y entre un 40 y un 50% de ellos son ya adultos.

Junto a estas buenas noticias, conviene recordar que la FQ sigue siendo la causa más frecuente de insuficiencia respiratoria crónica (IRC) en el niño mayor y en el adolescente, y que el 90% de los fallecimientos son debidos a fracaso respiratorio.

Cuando el paciente alcanza el estadio terminal de fracaso respiratorio es susceptible de recibir un trasplante pulmonar, mejorando su supervivencia en más de un 50% a los cinco años del trasplante, en el momento actual (2). La supervivencia del enfermo con FQ tras el trasplante es más favorable que la del paciente con fibrosis pulmonar o con EPOC.

### INSUFICIENCIA RESPIRATORIA CRÓNICA

El deterioro progresivo de la función pulmonar viene dado por la obstrucción inflamatoria de la vía aérea que produce bronquiectasias, acúmulo de moco y destrucción del parénquima pulmonar. A medida que van disminuyendo el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) y la capacidad vital forzada (FVC), los músculos respiratorios se ven obligados a trabajar más para mantener un adecuado intercambio de gases (3). El descenso medio

del FEV<sub>1</sub> no debería superar un 2–3% por año. Cuando la enfermedad está muy avanzada o en las exacerbaciones respiratorias graves, aparece la taquipnea con respiración superficial como mecanismo compensador de la sobrecarga de los músculos respiratorios para vencer las importantes resistencias pulmonares. A pesar de ello, se va gestando una hipoventilación alveolar progresiva que conduce a hipoxemia y, finalmente, también a hipercapnia. La oxigenoterapia crónica domiciliar compensa la hipoxemia, pero no corrige la hipercapnia, incluso puede empeorarla si se incrementa rápidamente el aporte de oxígeno, experimentando el paciente, en dicho caso, signos y síntomas de hipercapnia grave.

Los signos y síntomas de la IRC aparecen de forma insidiosa, por lo que no son siempre fáciles de reconocer. Por ello, hemos de buscarlos en situaciones donde se requiere un esfuerzo respiratorio mayor. Estas situaciones se producen durante:

- Las exacerbaciones respiratorias.
- El sueño.
- El ejercicio y/o fisioterapia respiratoria.
- Viajes en avión o estancias en zonas de mayor altitud.

## TRATAMIENTO DE LA IRC

Cuando el paciente está hipoxémico solo durante el sueño, le indicaremos oxigenoterapia nocturna para mantener saturación de O<sub>2</sub> en rango normal, siempre y cuando no retenga CO<sub>2</sub>. Mediante un concentrador de O<sub>2</sub> u oxígeno líquido a un flujo en la cánula nasal de 1–3 Lpm, le proporcionaremos el aporte necesario de oxígeno para conseguir corregir la hipoxemia sin generar hipercapnia. Es conveniente monitorizar el tratamiento realizando durante una noche registro continuo de pulsioximetría y capnografía. La situación de hipoxia potencia el crecimiento bacteriano en la mucosidad bronquial, facilitando así la mayor frecuencia de exacerbaciones respiratorias y el empeoramiento progresivo del paciente.

Si tiene hipoxia y disnea diurnas o hipertensión pulmonar demostrada por ecocardiografía, se le debe indicar oxigenoterapia continua durante las 24 horas (o el mayor número de horas que tolere) para evitar o retrasar la situación de *cor pulmonale* (4).

La ventilación no invasiva (VNI) ha demostrado su eficacia en pacientes con IRC, fundamentalmente en enfermos

**Tabla 1** Efectos fisiológicos de la VNI

Reduce el trabajo respiratorio (evitando la sobrecarga de la musculatura respiratoria)
Mejora la ventilación alveolar
Mejora el intercambio de gases
Evita los efectos perjudiciales de la hipercapnia: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento de la hipertensión pulmonar (independientemente de la hipoxia)</li> <li>• Disminución del impulso respiratorio y de la quimiosensibilidad al CO<sub>2</sub></li> </ul>
Mejora la calidad de sueño
Mejora la calidad de vida

**Tabla 2** Indicaciones de la VNI en FQ

Situaciones agudas: exacerbaciones respiratorias, cirugía, neumotórax, hemoptisis, patologías de otros órganos
SAHS
Insuficiencia respiratoria crónica
Puente al trasplante pulmonar
Ayuda a la fisioterapia respiratoria y a la rehabilitación respiratoria
SAHS: Síndrome de apnea-hipopnea durante el sueño.

con trastornos restrictivos pulmonares graves (enfermos neuromusculares, cifoescoliosis, deformidades graves de la caja torácica) (5,6), así como en las reagudizaciones respiratorias de pacientes con EPOC. La presión positiva

proporcionada por la VNI revierte la sobrecarga de los músculos respiratorios, aumentando así la ventilación alveolar y mejorando el intercambio gaseoso, al tiempo que disminuye la fatiga muscular (7,8). La disnea mejora de forma inmediata, lo que facilita la adaptación del paciente al tratamiento. Sus efectos fisiológicos se describen en la Tabla 1. Está indicada en las exacerbaciones agudas (igual que en la EPOC) o como puente al trasplante pulmonar en pacientes con función pulmonar muy deteriorada. También se ha utilizado en sesiones de fisioterapia respiratoria (9,10) para evitar la fatiga muscular respiratoria y facilitar la eliminación del esputo (Tabla 2).

En una encuesta a nivel nacional realizada en Francia (11) sobre 4.416 enfermos con FQ en 36 Unidades, distribuidas por el país, encuentran que el 3,8 % de ellos utilizan la VNI (7,6% adultos; 1,2% niños).

Una revisión de la Cochrane (12) sobre el empleo de la VNI como forma de tratamiento en enfermos con FQ concluye que esta podría ser útil como complemento de la fisioterapia respiratoria, y en pacientes con enfermedad moderada a grave que precisen oxigenoterapia durante el sueño (13), utilizada como complemento de la misma, podría mejorar el intercambio gaseoso en mayor grado que el tratamiento con oxígeno exclusivamente.

En diferentes trabajos y con distintas modalidades de ventilación se ha podido demostrar el efecto beneficioso de la VNI en pacientes con FQ en distintas situaciones: durante el reposo, el ejercicio y el sueño. La presión positiva continua en vía aérea (CPAP) mejoró la tolerancia al ejercicio en 33 pacientes con FQ (10). Una CPAP de 5 cm de H<sub>2</sub>O disminuyó el consumo de oxígeno, el esfuerzo respiratorio y el score de disnea. Su efecto beneficioso fue tanto mayor cuanto más afectados estaban los pacientes. La CPAP contrarresta el efecto desfavorable que ejerce la presión positiva intrínseca al final de la espiración (PEEP intrínseca o autoPEEP), en función del grado de atrapamiento aéreo que presentan los pacientes a medida que empeora su función pulmonar.

En las exacerbaciones respiratorias agudas, la VNI es empleada como tratamiento de primera línea para disminuir la hipercapnia y la hipoxia. Por razones éticas, no hay ensayos aleatorizados que comparen la VNI con la ventilación invasiva, pero se observa que la VNI es muy útil cuando se utiliza precozmente en el fracaso respiratorio agudo y puede evitar la necesidad de ventilación invasiva, la cual está asociada a una alta mortalidad en estos enfermos.

Se debe hablar de la posibilidad de tratamiento con VNI a los pacientes antes de que la precisen, ya que al ser un tratamiento asociado al deterioro clínico, desde el punto de vista psicológico el paciente se va a encontrar mejor preparado para su aceptación si está ya familiarizado con la técnica y ha habido tiempo suficiente para discutir con él esta opción de tratamiento con sus ventajas e inconvenientes.

Existen diferentes modalidades de VNI, siendo la más adecuada en este caso la ventilación con presión de soporte, donde la frecuencia respiratoria y la duración de la inspiración dependen del paciente, y el volumen corriente no está predeterminado, sino que va a depender del esfuerzo inspiratorio del paciente, de la situación de su mecánica pulmonar y de la intensidad de presión de soporte que le proporcionemos (14). Los ventiladores con presión de soporte y los aparatos de BIPAP son los adecuados para estos pacientes.

Podemos concluir que la VNI está indicada actualmente:

- En la insuficiencia respiratoria aguda hipercápnica secundaria a exacerbación respiratoria.
- Durante la fisioterapia respiratoria, cuando el paciente presente disnea o desaturación de O<sub>2</sub> que le impida realizar adecuadamente la técnica.
- En la insuficiencia respiratoria crónica con hipercapnia nocturna.
- En el paciente terminal, para aliviar la disnea.

No están bien establecidos los criterios de inicio de VNI, pero se irán clarificando en futuros estudios.

## CUIDADOS PALIATIVOS Y DEL PACIENTE TERMINAL

En los últimos años, en las enfermedades respiratorias crónicas, incluida la FQ, se ha conseguido un aumento en la supervivencia. Si bien esta situación podría considerarse como positiva, ha propiciado la aparición de nuevos problemas clínicos, relacionados con el establecimiento del techo terapéutico y del pronóstico de algunos pacientes. En este contexto se plantea el tratamiento paliativo, cuyas actuaciones van dirigidas a mejorar el control de los síntomas, la comunicación, la actividad física y el apoyo emocional, con el objetivo de conseguir la máxima calidad de vida posible. El tratamiento paliativo se asocia a las fases avanzadas de la historia natural de una enfermedad, pero es importante subrayar que en los enfermos con FQ no determina necesariamente la inmediatez del final, sobre todo, sabiendo que pueden optar a otras intervenciones, como el trasplante de pulmón (15).

Mejorar el tratamiento de las fases avanzadas de los procesos respiratorios crónicos muy graves tiene un impacto directo en la calidad de la asistencia que se ofrece al paciente, pero además supone un impacto positivo en el conjunto del sistema sanitario: reducción de los ingresos hospitalarios, desplazamiento de la atención desde el hospital a la comunidad y, finalmente, menos ingresos innecesarios y no previstos en las Unidades de Cuidados Intensivos (15).

La evolución de las enfermedades crónicas sigue unos patrones identificables. En el cáncer, el período de declive es más corto, y en el caso de la discapacidad relacionada con el envejecimiento, el punto de partida es peor, con una importante limitación de la autonomía y, en muchos casos, trastornos cognitivos. El patrón relacionado con la insuficiencia de órganos, como en el caso de la FQ, se caracteriza por el deterioro progresivo durante un largo período, la presencia de agudizaciones graves que requieren hospitalizaciones y que en algunos casos pueden llevar a la muerte, y la práctica ausencia de períodos sin síntomas. Además de la incertidumbre pronóstica, el sistema sanitario no suele priorizar la atención a los pacientes con enfermedades crónicas de la misma manera que lo hace con los que presentan cáncer (15).

Con los años y los nuevos tratamientos se ha conseguido un aumento en la supervivencia de los enfermos con FQ y, aunque ya es raro que estos fallezcan en la edad infantil, todavía puede ocurrir en etapas precoces de la vida (16). Así, se ha estimado que los pacientes que hayan nacido a principios de los 90 tendrán una mediana de supervivencia por encima de los 40 años (17). El aumento progresivo de la esperanza de vida en los últimos años se debe, sobre todo, a un diagnóstico y tratamiento cada vez más precoces, a los avances en el soporte nutricional y a la correcta utilización de antibióticos para frenar la infección bronquial y las agudizaciones (18). A este avance en el tratamiento global, hay que añadir el desarrollo paralelo de las Unidades de Fibrosis Quística del Adulto, donde se realiza un control multidisciplinar e integral del paciente. Todos estos factores han contribuido, de forma decisiva, a mejorar la calidad de vida y la supervivencia de estos pacientes.

Sin embargo, podemos decir que hay otros factores que dificultan el pronóstico, como la poca tradición de las directrices previas o el uso inapropiado del tiempo, ya sea por la sobrecarga de trabajo o por el miedo a la incertidumbre de la información, por parte tanto del médico como del paciente. Todas estas circunstancias hacen que médicos y pacientes siempre encuentren argumentos para posponer las discusiones sobre la toma de decisiones en las fases finales de la enfermedad. Por otra parte, esta incertidumbre relacionada con el pronóstico de las enfermedades relacionadas con la insuficiencia de un órgano, lleva a los pacientes a pensar que no reciben la información adecuada (15).

## FINAL DE LA VIDA Y TRASPLANTE DE PULMÓN

Se ha demostrado que, si bien los pacientes con patología respiratoria crónica pueden llegar a presentar una calidad de vida tan mala como los pacientes con diferentes neoplasias, sus cuidados son más deficientes que en los segundos.

A pesar de todas las terapias, incluido el trasplante pulmonar, la FQ sigue siendo una enfermedad fatal. Sin embargo, poco se ha escrito sobre el final de la vida para los enfermos y sus familiares (17). Teniendo en cuenta que los pacientes con FQ se consideran para trasplante, es muy difícil replantear cuidados paliativos, ya que tanto el enfermo como su familia, sin olvidar el equipo médico, prefiere “luchar” ante la perspectiva del trasplante que plantearse “un final de vida pacífico” (19). No hay que olvidar que muchas veces los pacientes, esperando el trasplante, empeoran sin llegar a él, lo que lleva de un tratamiento intensivo a uno paliativo sin poder plantearlo. Muchos enfermos con FQ mantienen tratamientos activos agresivos hasta el final, lo que hace que la discusión sobre los cuidados paliativos suela darse de forma tardía y sean de mala calidad (16). Se ha demostrado que el planteamiento de dichos cuidados al final de la vida explica que estos sean menos adecuados que cuando se plantean en etapas más iniciales de este final (19), lo cual ha originado que, en muchas Unidades los cuidados paliativos formen parte del tratamiento integral de la FQ. La caída de la función pulmonar, que condiciona la discusión del trasplante, podría ser la oportunidad de plantear el peor pronóstico de la enfermedad, el riesgo de muerte, el papel del trasplante, los objetivos al final de la vida y los cuidados paliativos, ya que la evaluación de este tema cuando el enfermo está en plena lista de espera para la intervención podría ser más difícil e inapropiada.

## CUIDADOS PALIATIVOS Y COMUNICACIÓN

En el Reino Unido, el 20% de las muertes son debidas a enfermedades pulmonares. Los cuidados paliativos están integrados, sobre todo, en los cuidados generales de los enfermos con cáncer. La mayoría de los trabajos indican que la comunicación con pacientes con patología respiratoria es subóptima y las discusiones sobre el final de la vida no están institucionalizadas, ni con los enfermos ni con sus familiares (20).

Muchos de los pacientes con FQ presentan un deterioro progresivo de la función pulmonar que condiciona el 95% de los fallecimientos (21,22), siendo la insuficiencia respiratoria la principal causa de muerte, por lo que la evolución de la enfermedad respiratoria representa el principal factor pronóstico de la enfermedad. Es importante establecer factores que determinen el pronóstico y evolución de la enfermedad para poder enviar, de forma precoz, a un enfermo a una Unidad de Trasplante.

Entre los factores que se han asociado con un deterioro acelerado de la función pulmonar tenemos los siguientes (23):

- Pobre acondicionamiento físico. En un trabajo realizado en Estados Unidos por *Nixon et al.* se sugiere que la tolerancia al ejercicio es un indicador más sensible que la propia función pulmonar para determinar la supervivencia. En este estudio, el consumo máximo de oxígeno ( $VO_{2max}$ ) se relacionó directamente con la supervivencia (24).
- Colonización o infección bronquial por *Pseudomonas aeruginosa* o *Burkholderia cepacia*. La mayoría de los trabajos han considerado el papel de *Pseudomonas aeruginosa* como determinante pronóstico (25, 26), puesto que la colonización crónica por esta bacteria se correlaciona con una mayor morbimortalidad de la enfermedad. La colonización por *Burkholderia cepacia* también se asocia a un peor pronóstico y a valores inferiores de la función pulmonar (27).
- Tabaquismo activo o pasivo.



- Insuficiencia pancreática. La insuficiencia pancreática exocrina se encuentra presente en el 85% de los pacientes (28) y es un signo de mal pronóstico, puesto que el buen funcionamiento del páncreas se relaciona con un fenotipo más leve de la enfermedad (aunque, de momento, hay pocos estudios que demuestren un claro aumento de la supervivencia en estos pacientes) (29).
- Desnutrición. En general, la mayoría de los estudios coinciden en que la nutrición constituye un factor pronóstico en la supervivencia (30,31). Parece ser que la intervención nutricional podría, además de mejorar los parámetros nutricionales, enlentecer el descenso progresivo en la función pulmonar (32). Se recomienda utilizar como criterios absolutos de desnutrición valores de IMC <18,5 kg/m<sup>2</sup> (33).
- Imposibilidad de acceso a centros especializados. Se relaciona con una mayor mortalidad de la enfermedad.
- Sexo femenino. En la mayoría de los países se reconoce que la supervivencia en las mujeres con FQ es menor que en los varones, observando solo en el primer año de vida una mejor supervivencia del sexo femenino. Esta reducción de la supervivencia en la mujer se ha relacionado en algunos casos con una colonización más temprana por *Pseudomonas aeruginosa* y con peor estado nutricional (30).
- Genotipo. Estudios iniciales apuntaban que la mutación F508del confería un fenotipo grave a la enfermedad, aunque finalmente este hallazgo no pudo ser demostrado en pacientes homocigotos para esta mutación. Por este motivo, se establece que el pronóstico de la enfermedad no está condicionado por una determinada mutación (34). No obstante, los pacientes con mutación F508del homocigotos tienen mayor riesgo de colonización temprana por *Pseudomonas aeruginosa*, lo que podría traducirse en una menor supervivencia.
- Tratamientos agresivos. El uso de tratamientos agresivos de una forma temprana podría disminuir el deterioro respiratorio y mejorar el pronóstico.
- Estrato socioeconómico. En pocos trabajos se valora el efecto de los factores socioeconómicos en el pronóstico, a pesar de que en otras patologías está claramente establecido que un bajo nivel socioeconómico se relaciona con mayor mortalidad. En un estudio realizado en EE.UU. buscando factores pronósticos de muerte precoz en los enfermos con FQ, se observó que una clase social baja tenía un riesgo relativo de 2,75 (21,35).

Este incremento en la supervivencia del que hemos hablado va asociado en muchas ocasiones a un empeoramiento en la calidad de vida, lo que haría necesario tomar decisiones que impliquen el final de la vida, teniendo en cuenta que el trasplante es una solución con un plazo de tiempo (36). Por ello, en aquellos momentos en los que los pacientes no pueden ser trasplantados ante la presencia de contraindicaciones o de complicaciones postrasplante que deterioren su calidad de vida, se recomendaría un plan de actuación para el final de la vida, incluyendo el plan de tratamiento y la toma de decisiones para dicho final, lo que ayudaría a médicos y familiares.

## CUIDADOS PALIATIVOS Y EL FINAL DE LA VIDA

En este punto, los cuidados paliativos son una buena opción para este tipo de pacientes, porque permiten controlar las complicaciones, respetar los objetivos de los enfermos y apoyar a los familiares. Sin embargo, no es frecuente que entre los facultativos que se dedican al trasplante se integren los cuidados paliativos como un tratamiento integrador del postrasplante (36).

Los cuidados paliativos no son sinónimo de enfermedad terminal, sino que se deberían plantear como terapias sintomáticas, mantenimiento de una razonable calidad de vida, de una buena comunicación y de un adecuado apoyo psicológico y práctico a los cuidadores, en aquellos procesos debilitantes (37).

Se han encontrado barreras para unos cuidados óptimos al final de la vida en estos pacientes, como son:

- La dificultad de predecir el momento de la muerte.
- La influencia del trasplante en las decisiones sobre los cuidados al final de la vida.
- El miedo o la falta de confianza de muchos profesionales para afrontar temas como “dar malas noticias”, hablar del pronóstico y de la planificación de cuidados avanzados.
- Miedo a los opiáceos y a otros tratamientos, de forma que los enfermos se encuentren tratados correctamente (17).

En toda enfermedad crónica podemos encontrar una serie de fases que permiten al paciente adaptarse a los momentos finales de su vida. Según la Dra. Kubler-Ross, podemos dividirlos en cinco etapas (38):

- Primera fase: negación y aislamiento. Esta etapa permite al paciente asimilar la enfermedad y las respuestas terapéuticas. Cuando ya no es un mecanismo válido, se enfrenta a la realidad, lo que le lleva a la siguiente fase.
- Segunda fase: ira. Durante esta etapa, el enfermo reconoce y acepta su terminalidad.
- Tercera fase: regateo. El paciente se esfuerza en buscar una solución a su enfermedad.
- Cuarta fase: depresión. El enfermo entiende que no existe curación a su problema.
- Quinta fase: aceptación. El enfermo admite su problema y aprovecha para cerrar sus relaciones y sus asuntos.

Los cuidados paliativos van a intentar corregir el sufrimiento de los enfermos con procesos que pueden comprometer su vida, así como a mejorar su calidad de vida. Integran, entre otros, los siguientes cuidados:

- Terapias multidisciplinarias, incluyendo enfermera, fisioterapeuta, neumólogos, psicólogos, trabajadores sociales, apoyo religioso...
- Tratamiento de síntomas como el dolor, las cefaleas o la disnea, muy importante en estos enfermos. Los opiáceos pueden ayudar a todos ellos, sin asociarse a fallo respiratorio, junto con la ventilación no invasiva (21).
- Esfuerzos para maximizar la calidad de vida tal y como es entendida por el enfermo y su familia.
- Enseñanza para que la familia intervenga en los cuidados de los pacientes.
- Ayuda para que el enfermo tenga preparados sus documentos y todo aquello que desee en el momento de la muerte (enterramiento, funeral,...).
- Apoyo familiar (17).

El plan de cuidados en la enfermedad avanzada debería llevarse a cabo en fases más precoces del proceso. El objetivo fundamental es respetar al paciente todos sus deseos (39). De esta manera, pueden formar parte de decisiones terapéuticas terminales las personas que quiere que le acompañen en el viaje final y, sobre todo, cuando ellos no pueden tomar decisiones. La sensación de control y paz ayuda al enfermo y reduce la ansiedad, tanto a él como a la familia (17).

Podremos decir que los cuidados paliativos se deberían integrar de forma flexible e individual según las necesidades de cada enfermo y su familia. Se considera que el médico que lleva al paciente sea el que plantee los cuidados paliativos. Puede recurrir a expertos en cuidados paliativos para que apoyen sus decisiones o tratamientos o a los comités de bioética de los hospitales, que pueden contribuir a esclarecer temas como la necesidad de intubar o no o la conveniencia de la ventilación no invasiva.

Uno de los papeles importantes en estos momentos, como en todo el proceso, es la correcta comunicación entre el médico, el paciente y sus seres queridos. Las directrices previas, testamento vital o sus voluntades anticipadas, ayudarán en gran manera en la toma de decisiones al final de la vida si se incluyen tanto los tratamientos que desea, como sus valores o preferencias (40,41).

## CUIDADO DE LOS SÍNTOMAS AL FINAL DE LA VIDA

Uno de los miedos que tiene el profesional es el tratamiento de ciertos síntomas que afectan a los pacientes respiratorios al final de la vida. Podemos incluir (15):

- La disnea. Los opiáceos pueden ejercer un buen papel cuando ya no responde a otros tratamientos, una vez catalogada y evaluada. Se aconseja empezar con una dosis oral de 1–2 mg de morfina oral o equivalente. De forma gradual se podrá ir aumentando la dosis hasta alcanzar un control significativo de la disnea. Las benzodiacepinas se usarán si se acompaña de ansiedad o crisis de pánico. La rehabilitación y la VNI es otra alternativa, aunque esta última todavía está en estudio para estas causas.
- La ansiedad-depresión. En ellas se valora el uso de antidepresivos con benzodiacepinas, con buenos resultados.

## CONCLUSIONES

La **buena muerte** trae consigo lo siguiente (42):

- Control de los síntomas.
- Decisiones claras.
- Respeto a la opinión del paciente y de los familiares.
- Posibilidad de preparar el proceso de la muerte.
- Liberar al enfermo de responsabilidades inútiles.
- Conseguir que la familia y el paciente tengan la sensación de que han completado todo el proceso de la manera prevista (despedidas, últimas voluntades, etc.).
- Respeto.
- Organización adecuada (sin cambios innecesarios de habitación o de hospitales).
- Comunicación con todo el equipo que ha tratado al paciente.

Todo ello contribuye a que el enfermo tenga una buena calidad de vida al final de su existencia, sin perder el control sobre su vida y sus preferencias, con una adecuada asistencia a sus seres queridos. Todo ello es lo que podemos ofrecer a estos pacientes, de forma que siempre mantengan una esperanza hasta en su final.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Taylor-Cousar JL. Hypoventilation in cystic fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2009;30(3):293-302.
2. Costache V, Chavanon O, St Raymond C, Sessa C, Durand M, Duret J, et al. Dramatic improvement in survival after lung transplantation over time: a single center experience. *Transplant Proc.* 2009;41(2):687-91.
3. Fauroux B. Insuffisance respiratoire chronique de l'enfant. *Évaluation et prise en charge.* *Rev Mal Respir.* 2001;18(6 Pt 1):644-9.
4. Fraser KL, Tullis E, Sasson Z, Hyland RH, Thornley KS, Hanly PJ. Pulmonary hypertension and cardiac function in adult cystic fibrosis. Role of hypoxemia. *Chest.* 1999;115(5):1321-8.
5. Annane D, Quera-Salva MA, Lofaso F, Vercken JB, Lesieur O, Fromageot C, et al. Mechanisms underlying effects of nocturnal ventilation on daytime blood gases in neuromuscular diseases. *Eur Respir J.* 1999;13(1):157-62.
6. Hukins CA, Hillman DR. Daytime predictors of sleep hypoventilation in Duchenne muscular dystrophy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(1):166-70.
7. Milross MA, Piper AJ, Norman M, Becker HF, Willson GN, Ronald R, et al. Low flow oxygen and bilevel ventilatory support. Effects on ventilation during sleep in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(1):129-34.
8. Fauroux B, Le Roux E, Ravilly S, Bellis G, Clément A. Long-term noninvasive ventilation in patients with cystic fibrosis. *Respiration.* 2008;76(2):168-74.
9. Fauroux B, Boulé M, Lofaso F, Zérah F, Clément A, Harf A, et al. Chest physiotherapy in cystic fibrosis: improved tolerance with nasal pressure support ventilation. *Pediatrics.* 1999;103(3):E32.
10. Henke KG, Regnis JA, Bye PTP. Benefits of continuous positive airway pressure during exercise in cystic fibrosis and relationship to disease severity. *Am Rev Respir Dis.* 1993;148(5):1272-6.
11. Fauroux B, Burgel PR, Boelle PY, Cracowski C, Murris-Espin M, Nove-Josserand R, et al. Practice of noninvasive ventilation for cystic fibrosis: a nationwide survey in France. *Respir Care.* 2008;53(11):1482-9.
12. Moran F, Bradley JM, Piper AJ. Non-invasive ventilation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(1):CD002769.
13. Piper AJ, Parker S, Torzillo PJ, Sullivan CE, Bye PTP. Nocturnal nasal IPPV stabilizes patients with cystic fibrosis and hypercapnic respiratory failure. *Chest.* 1992;102(3):846-50.

14. Fauroux B. Why, when and how to propose noninvasive ventilation in cystic fibrosis? *Minerva Anesthesiol.* 2011;77:1-2.
15. Escarrail J, Soler Cataluña JJ, Hernández C, Servera E. Recomendaciones sobre la atención al final de la vida en pacientes con EPOC. *Arch Bronconeumol.* 2009;45(6):297-303.
16. Mitchell I, Nakielna E, Tullis E, Adair C. Cystic fibrosis. End-stage care in Canada. *Chest.* 2000;118(1):80-4.
17. Yankaskas JB, Marshall BC, Sufian B, Simon RH, Rodman D. Cystic fibrosis adult care. Consensus conference report. *Chest.* 2004;125(1 Suppl):1S-39S.
18. Lyczak JB, Cannon CL, Pier GB. Lung infection associated with cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev.* 2002;15(2):194-222.
19. Bourke SJ, Dow SJ, Gascoigne AD, Heslop K, Fields M, Reynolds D, et al. An integrated model of provision of palliative care to patients with cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev.* 2002;15(2):194-222.
20. Partridge MR, Khatri A, Sutton L, Welham S, Ahmedzai SH. Palliative care services for those with chronic lung disease. *Chron Respir Dis.* 2009;6(1):13-7.
21. Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H. Prediction of mortality in patients with Cystic Fibrosis. *N Engl J Med.* 1992;326(18):1187-91.
22. Knowles MR, Friedman KJ, Silverman LM. Genetics, diagnosis and clinical phenotype. In: Yankaskas JR, Knowles MR, editors. *Cystic Fibrosis in the Adults.* Philadelphia: Lippcott-Raven; 1999. p. 27-44.
23. Orenstein DM, Winnie GB, Altman H. Cystic Fibrosis: a 2002 update *J Pediatr.* 2002;140(2):156-64.
24. Nixon P, Orenstein S, Kelsey S, Doershuk C. The prognostic value of exercise testing in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 1992;327(25):1785-8.
25. Emerson J, Rosenfeld M, McNamara S, Ramsey B, Gibson R. *Pseudomonas aeruginosa* and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2002;34(2):91-100.
26. Henry R, Mellis C, Petrovic K. Mucoïd *Pseudomonas aeruginosa* is a marker of poor survival in cystic fibrosis. *Thorax.* 1997;52(4):313-7.
27. Gumery L, O'Hickey S, Smith EG, Smith DL, Stableforth DE. Outcome for patients colonised with *Burkholderia cepacia* in a Birmingham adult cystic fibrosis clinic and the end of an epidemic. *Thorax.* 1996;51(4):374-7.
28. Molina M, Ramos E. Fibrosis quística. Aspectos digestivos y nutricionales *An Pediatr Contin.* 2008;6(2):65-75.
29. Rosenfeld M, Davis R, Fitzsimmons S, Pepe M, Ramsey B. Gender gap in cystic fibrosis mortality. *Am J Epidemiol.* 1997;145(9):794-803.
30. Corey M, Farewell V. Determinants of mortality from cystic fibrosis in Canada, 1970-1989. *Am J Epidemiol.* 1996;143(10):1007-17.
31. Krimsky W, Parker HW. Update: epidemiology of cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2002;8(6):552-3.
32. Pencharz PB, Durie PR. Pathogenesis of malnutrition in cystic fibrosis, and its treatment. *Clin Nutr.* 2000;19(6):387-94.
33. Oliveira G, Oliveira C. Nutrición, fibrosis quística y aparato digestivo. *Nutr Hosp.* 2008;23 Suppl 2:71-86.
34. Walter S. Clinical epidemiology of cystic fibrosis. In: Hodson M, Geddes D, editors. *Cystic Fibrosis.* London: Arnold; 2000. p. 2-12.
35. Schechter M, Shelton B, Margolis P, Fitzsimmons S. The association of socioeconomic status with outcomes in cystic fibrosis patients in the United States. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(6):1331-7.
36. Song MK, De Vito Dabbs AJ. Advance care planning after lung transplantation: a case of missed opportunities. *Prog Transplant.* 2006;16(3):222-5.
37. Gore JM, Brophy CJ, Greenstone MA. How well do we care for patients with end stage chronic obstructive pulmonary disease (COPD)? A comparison of palliative care and quality of life in COPD and lung cancer. *Thorax.* 2000;55(12):1000-6.
38. McNeal GJ. End of life issues in a palliative care framework for a critically ill adult African American with cystic fibrosis: a case study. *J Cult Divers.* 2002;9(4):118-28.
39. Mills CE, Warwick WJ. Risk of death in cystic fibrosis patients with severely compromised lung function. *Chest.* 1998;113(5):1230-4.
40. Back AL, Arnold RM, Baile WF, Fryer-Edwards KA, Alexander SC, Barley GE, et al. Efficacy of communication skills training for giving bad news and discussing transitions to palliative care. *Arch Intern Med.* 2007; 167(5):453-60.
41. Simonds AK. Ethics and decision making in end stage lung disease. *Thorax.* 2003;58(3): 272-7.
42. Steinhäuser KE, Clipp EC, McNeilly M, Christakis NA, McIntyre LM, Tulskey JA. In search of a good death: observations of patients, families, and providers. *Ann Intern Med.* 2000;132(10):825-32.

# ÍNDICE ANALÍTICO

## A

- Acapella: 288
- *Achromobacter xylosoxidans*: 270
- Ácido,
  - araquidónico: 24, 335, 367
  - docosahexaenoico (DHA): 24, 335
  - eicosapentaenoico (EPA): 356
  - fusídico: 272
  - linoleico: 335, 357, 442
  - linolénico: 355, 357
  - ursodeoxicólico: 331
- Ácidos grasos
  - esenciales: 335
  - poliinsaturados: 366, 367
- Ácidos nucleicos, estructura: 20
- Aclaramiento mucociliar
  - tratamiento: 243
  - técnicas: 286
- Acrodermatitis enteropática: 327, 332, 442
- Acropaquias: 439
- Adenovirus: 102, 451
- Adherencia del paciente: 480
- Adolescencia: 476, 479, 515
- Aerosolterapia: 232
- Agenesia congénita bilateral de vasos deferentes (ACBVD): 65, 163, 419
- Agentes inmunosupresores: 307
- Agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos: 280
- Alcalosis hipoclorémica: 444
- Alfa1-antitripsina: 68
- Alteración
  - de la motilidad: 322
  - hidrocarbonada (ver enfermedad pancreática endocrina)
- Alteraciones
  - de la densidad mineral ósea: 385 (metabolismo calcio-fósforo)
    - clínica: 391
    - diagnóstico: 392
      - densitometría ósea: 392
      - tomografía axial computarizada cuantitativa: 393
      - ultrasonografía cuantitativa: 394
    - tratamiento: 395
  - hidroelectrolíticas: 444
- Amikacina: 25, 257, 258, 274
- Amiloidosis: 304, 437, 441
- Amilorida: 244
- Anemia: 442, 443
- Anfotericina B: 220, 224, 307
- Antagonistas
  - H2: 321, 331
  - de los receptores de los leucotrienos: 280
- Antecedentes históricos de la FQ: 17
- Antibióticos, dosis: 258, 274
- Anticolinérgicos: 281
- Anticuerpos
  - monoclonales: 307, 310, 328, 438
  - anti *Pseudomonas*: 99
- Antidiabéticos orales: 414
- Antifúngicos
  - itraconazol: 219, 224
  - voriconazol: 219, 224
- Antiinflamatorios
  - glucocorticoides: 90, 219, 279
  - ibuprofeno: 24, 91, 278
- Apendicitis: 323
- Artritis: 290, 438
- Asistencia
  - a domicilio: 503
  - preconcepcional: 424, 427
- Asociaciones de pacientes: 485
- Aspectos sociales: 483
- Aspergiloma: 226
- *Aspergillus fumigatus*: 213, 214, 312
- Aspergilosis
  - broncopulmonar alérgica: 214
    - diagnóstico: 215
    - tratamiento: 218
  - pulmonar
    - invasiva: 221
    - crónica: 224
  - traqueobronquial: 223
- Atelectasia: 211
- Azatioprina: 307-309
- Azitromicina: 25, 92, 260, 273, 277
- Azoospermia obstructiva: 111, 151, 165, 420
- Aztreonam: 25, 238, 257, 258

## B

- Balance energético proteico: 356
- Bhalla, sistema de puntuación: 146, 204
- Bifosfonatos: 399-401
- Biopsia
  - endobronquial: 192
  - hepática: 345
- Bombas de infusión: 506, 507
- Brasfield, sistema de puntuación: 146, 392
- Bromuro de ipratropio: 281
- Broncodilatadores: 281
- Bronquiolitis
  - obliterante: 195, 314, 442
- *Burkholderia cepacia* complex: 268, 305, 425, 543

## C

- Calidad de vida
  - relacionada con la salud: 523
  - cuestionarios: 526
- Calorimetría indirecta: 364
- Canales iónicos: 42, 44, 46
- Cáncer, riesgo: 439
- Capacidad cardiorrespiratoria de ejercicio: 291
- Cardíaca, afectación
  - *cor pulmonale*: 212, 375
  - fibrosis miocárdica: 381
- Cefalosporinas: 262, 270-272
- Ceftazidima: 257, 258
- Chrispin-Norman, sistema de puntuación: 146
- Ciclo activo, técnica de: 287
- Ciclosporina: 26, 308, 309, 311, 347
- Ciprofloxacino: 25, 105, 256-261, 267-271, 331
- Coagulación, trastornos o alteraciones: 343
- Coeficiente de absorción de grasas: 327, 364
- Colangitis esclerosante: 111, 340
- Colelitiasis: 343
- Colestasis neonatal: 343
- Colistina: 257-259, 267
- Colonización
  - bronquial crónica: 97, 103
  - evolución temporal: 102
  - patogenia: 97
  - *Pseudomonas aeruginosa*
    - tratamiento: 256
- Colonopatía fibrosante: 323, 329
- Complicaciones respiratorias: 209
- Compresión
  - de la pared torácica de alta frecuencia: 289
  - torácica rápida a volumen corriente: 173
  - torácica rápida con preinsuflación: 173, 174
- Compresores mecánicos: 236
- Consejo genético: 421, 427
- Consideraciones psicosociales: 471

- ▣ *Cor pulmonale* (ver cardíaca, afectación)
- ▣ Correlación genotipo-fenotipo: 63, 115
- ▣ Corticoides: 90, 219, 279, 391, 436, 438
- ▣ Cotrimoxazol: 270-272, 274, 307
- ▣ Crecimiento y desarrollo, alteraciones: 445
- ▣ Cribado neonatal (ver Neonatal, cribado)
  - algoritmos: 128
  - protocolo de seguimiento: 131
- ▣ Cuidados paliativos: 542, 543

## D

- ▣ Déficit
  - nutrientes: 332
  - vitaminas: 333
- ▣ Denufoso: 23, 248
- ▣ Dermatitis: 442
- ▣ Derrame pleural: 311
- ▣ Deshidratación: 444
- ▣ Desnutrición.
  - aporte de
    - micronutrientes: 357
    - nutrientes: 354
  - balance energético-proteico: 356
  - fisiopatología: 351
  - inmunonutrición: 356
  - requerimientos
    - energéticos: 351
    - proteicos: 353
  - tratamiento dietético: 361
- ▣ Determinación de grasa en heces: 361, 396
- ▣ DHA (ver ácido docosahexaenoico)
- ▣ Diabetes relacionada con FQ (ver enfermedad pancreática endocrina)
  - clínica: 410
  - tratamiento: 410
- ▣ Diagnóstico
  - edad adulta: 120
  - genético preimplantacional: 422
  - prenatal: 116, 125, 130, 421
- ▣ Diferencia de potencial nasal (eléctrico transepitelial): 118, 454, 465
- ▣ Disnea percibida, valoración de la: 189
- ▣ Dispositivo de acceso venoso central: 261
- ▣ Doxiciclina: 262, 270, 271, 274
- ▣ Drenaje
  - autógeno: 288
  - postural: 287

## E

- ▣ Ecocardiografía: 378
  - ▣ Ecocardiograma: 378
  - ▣ Electrocardiograma: 377
  - ▣ Ecografía
    - abdominal: 142
    - cardíaca: 378
    - doppler: 345, 379, 380
    - hepática: 344
  - ▣ Educación diabetológica: 414
  - ▣ Ejercicio
    - programa: 296-299
    - pruebas de: 184
    - valoración funcional: 295
  - ▣ Elastasa fecal: 131, 144, 327
  - ▣ Embarazo: 423
  - ▣ Encuesta dietética: 364
  - ▣ Enfermedad
    - hepática: 339
      - estudios de imagen: 344
    - intestinal: 319
    - nasosinusal: 157
    - pancreática:
      - endocrina (ver diabetes): 405
      - exocrina (ver insuficiencia pancreática): 325
    - pulmonar asociada al sueño: 213
  - ▣ Enteropatía: 321
  - ▣ Enzimas pancreáticos: 27, 328
  - ▣ Epidemiología de la FQ: 126
  - ▣ Equipo multidisciplinar: 481, 493
  - ▣ Esfuerzo, pruebas de tolerancia al: 183
  - ▣ Espermograma (ver Seminograma)
  - ▣ Espironolactona: 213
  - ▣ Esteatorrea rebelde: 330
  - ▣ Esteatosis hepática: 343
  - ▣ Estreñimiento: 322
  - ▣ Exacerbación respiratoria: 155
- ## F
- ▣ Factor de crecimiento transformante: 69
  - ▣ Fecundación *in vitro*: 419
  - ▣ Fibrobroncoscopia: 190
  - ▣ Fibrosis
    - biliar focal: 339, 340
    - hepática: 341
    - quística atípica: 111, 167
  - ▣ Fisioterapia respiratoria, técnicas: 287
  - ▣ Flucloxacilina: 262

- ▣ Flutter: 288
- ▣ Formoterol: 281
- ▣ Fosfomicina: 25, 259, 272
- ▣ Función
  - pancreática, evaluación: 327
  - pulmonar
    - en niño preescolar: 177
    - en el niño escolar: 179
    - en lactantes: 172

## G

- ▣ Gasometría arterial: 145, 155
- ▣ Gasto energético: 351, 352, 365
- ▣ Gastrostomía: 371, 413, 495, 496, 507
- ▣ Gen *CFTR*/Gen FQ
  - clonaje: 33
  - expresión: 37
  - identificación: 35
- ▣ Genes modificadores: 57, 67, 152, 162, 342
- ▣ Genética molecular: 19
- ▣ Genisteína: 462, 466
- ▣ Glucocorticoesteroides (ver corticoides)
- ▣ Grasa en heces, determinación: 327, 364
- ▣ Guías de evaluación y seguimiento: 139

## H

- ▣ *Haemophilus influenzae*: 262
  - ▣ Hemoptisis: 210
  - ▣ Hepática, afectación: 339
  - ▣ Hepatobiliar, enfermedad: 339, 342
  - ▣ Hialuronato sódico: 246
  - ▣ Hipertensión
    - arterial: 186, 313
    - portal: 343
    - pulmonar: 375
  - ▣ Hipertripsinogenemia neonatal: 163
  - ▣ Hipogonadismo: 390, 394
  - ▣ Hipoproteinemia: 442
  - ▣ Hormona de crecimiento: 399, 446
  - ▣ Hormonas
    - gastrointestinales: 320
    - sexuales: 394, 446
- ## I
- ▣ Ictericia: 152, 165, 343
  - ▣ Íleo meconial: 321

- Imipenem: 258, 270, 271
- Impedancia bioeléctrica/ Impedanciometría: 321, 364
- Incontinencia urinaria, rehabilitación: 290
- Índice de aclaramiento pulmonar: 89, 177, 178
- Infecciones fúngicas: 273, 312
- Infertilidad masculina: 65, 163, 419
- Inflamación: 83
- Inhaladores
  - de polvo seco: 239
  - dosificadores presurizados: 239
- Inhibidores/inhibición
  - de absorción de sodio: 244
  - de la bomba de protones: 320, 321, 331
- Injerto
  - disfunción primaria: 309
- Inmunosupresores: 307, 313, 442
- Insuficiencia
  - cardíaca: 376-381
  - pancreática:
    - endocrina (ver enfermedad pancreática endocrina)
    - exocrina: 325
  - respiratoria
    - aguda: 212
    - crónica: 539
- Insulina
  - régimen de tratamiento: 412
  - sistemas de infusión subcutánea: 413
  - tipos: 411
- Intervención
  - nutricional: 369
  - psicológica: 477
- Intestinal, enfermedad: 319
- Invaginación intestinal: 322

## K

- *Klebsiella*: 267

## L

- Lentivirus: 451, 452
- Levofloxacin: 25, 258, 270, 271, 274
- Linezolid: 272, 273
- Linfoma: 313
- Litiasis biliar: 163
- Liposomas: 453

## M

- Macrófagos: 91, 260, 273, 277
- Malnutrición (ver desnutrición)

- Manitol: 23, 247
- Marcadores
  - de destrucción ósea: 394
  - de formación ósea: 394
  - inflamatorios: 88, 197
- Masa ósea, factores reguladores: 387
- Meropenem: 258, 270
- Metabolismo
  - aeróbico muscular: 292
  - fosfo-cálcico: 394
    - factores reguladores: 387
  - óseo, regulación del: 387
- Micobacterias no tuberculosas: 273, 278, 305
- Micofenolato: 308
- Microorganismos resistentes, estrategias terapéuticas: 265
- Minociclina: 274
- Moli 1901: 23, 250
- Moxifloxacin: 270
- MP-376: 25
- Mucocele: 157
- Mutaciones *CFTR*
  - clases: 56
  - nomenclatura: 50
- *Mycoplasma pneumoniae*: 102

## N

- N-acetilcisteína: 24, 211
- Nebulizadores
  - de malla o de membrana: 237
  - sistema de nebulización dosimétrico: 237
  - tipo Jet convencionales: 236
  - tipo Jet convencionales con efecto Venturi activo: 236
  - ultrasónicos: 235
- Nefrotoxicidad: 256, 272, 308
- Neonatal, cribado: 118, 125
- Neumotórax: 154, 211
- Neurológicos, síntomas: 441
- NIH, sistema de puntuación: 154
- Northen CF score: 146
- Nutrición
  - enteral: 370, 495
  - parenteral: 371

## O

- Obstrucción intestinal: 321, 322
- Oligoelementos: 144, 332, 356
- Omalizumab : 220
- Omeprazol: 219, 321, 331

- Oscilometría: 178
- Osteoartropatía pulmonar hipertrófica: 290, 436
- Osteopenia: 333, 364, 385
- Osteoporosis: 219, 290, 313, 385
- Ototoxicidad: 256
- Óxido nítrico: 89, 99, 354
- Oxigenoterapia: 506, 509, 540
- Oximetría: 510

## P

- Paciente
  - asistencia a domicilio: 497, 503
  - asociaciones: 485
  - terminal: 541, 542
- Panbronquiolitis difusa: 91, 111
- Pancreatitis
  - aguda recurrente idiopática: 151
  - crónica: 111, 165
- Pancreolipasa: 27, 328
- *Pandorea* spp: 266
- Paratohormona: 364, 390, 401
- PEP oscilante: 288
- Plásmidos: 33, 453
- Pletismografía: 145, 173, 183
- pH-metría intraesofágica: 321
- Piperacilina-tazobactam: 258, 274
- Pleurodesis mecánica: 212
- *Pneumocystis jirovecii*: 307, 312
- Poliposis nasal/nasosinusal: 66, 120, 144, 151, 157, 167
- Posaconazol: 220, 224
- Presión espiratoria positiva
  - oscilante: 289
  - dispositivos: 288, 508
- Probióticos: 321, 331
- Prolapso rectal: 151, 165, 327
- Protocolo de control y seguimiento: 139
- Prueba
  - broncodilatadora: 279, 281
  - de ejercicio: 183
  - del sudor (test): 114, 133, 165, 442
  - de función pulmonar: 171
  - de provocación bronquial: 180
- *Pseudomonas aeruginosa*: 97, 100, 103, 106, 256
- Psicosocial, aspectos: 497, 535
- PTC124: 22, 329
- Pubertad retrasada: 446

## Q

- ▣ Quimiotripsina: 327
- ▣ Quinolonas: 261, 270

## R

- ▣ *Ralstonia* spp: 271
- ▣ RC-Cornet: 289
- ▣ Rechazo
  - agudo: 310
  - crónico: 314
- ▣ Recomendaciones
  - aporte de
    - carbohidratos: 367
    - electrolitos: 369
    - energía: 351, 365
    - grasas: 366
    - macronutrientes: 365
    - minerales: 369
    - proteínas: 365, 396
    - vitaminas: 367-369, 428
- ▣ Reflujo gastroesofágico: 321
- ▣ Rehabilitación
  - en el dolor muculoesquelético: 290
  - en la incontinencia urinaria: 290
  - respiratoria: 286, 497, 540
- ▣ Relación fenotipo-genotipo: 63, 152
- ▣ Renal, manifestaciones: 433, 440
- ▣ Reproducción asistida: 419, 421, 423
- ▣ Requerimientos
  - de grasas: 366
  - de hidratos de carbono: 367
  - de minerales: 369
  - de vitaminas: 367-369
  - energéticos: 365
  - proteicos: 353
- ▣ Resistencia
  - antibiótica: 267
  - por interrupción: 178
- ▣ Resonancia magnética: 202
- ▣ Respiratorias, manifestaciones: 149
- ▣ Retraso
  - crecimiento: 389
  - puberal: 390, 399, 402, 446
- ▣ rhDNasa: 23, 211, 250
- ▣ Rifampicina: 272
- ▣ Rinosinusitis: 66, 114, 144, 157

## S

- ▣ Salbutamol: 281
- ▣ Sales biliares: 330
- ▣ Salmeterol: 281

- ▣ *Scedosporium*: 273
- ▣ Seminograma: 420
- ▣ Shwachman-Kulczycki sistema de puntuación
  - modificado por Doershuk: 140, 141, 153
- ▣ Sildenafil: 24
- ▣ Síndrome
  - *cepacia*: 268
  - de Bartter: 444
  - de obstrucción intestinal distal: 322
  - de pseudo-Bartter: 440, 444
- ▣ Sinusitis: 66, 114, 144, 157
- ▣ *Staphylococcus aureus*
  - tratamiento: 262
- ▣ *Staphylococcus aureus* meticilin-resistente: 257, 271
- ▣ *Stenotrophomonas maltophilia*: 270
- ▣ *Streptococcus pneumoniae*: 102
- ▣ Sueño, enfermedad respiratoria asociada al: 213
- ▣ Suero salino hipertónico: 23, 245

## T

- ▣ Tanner y Whitehouse, criterios: 143
- ▣ Taussig NIH, sistema de puntuación: 378
- ▣ Técnicas
  - de fisioterapia: 287
  - de lavado por múltiples respiraciones: 177
  - de imagen
    - radiografía de tórax: 132
    - resonancia nuclear magnética: 202, 345
- ▣ Teicoplanina: 272
- ▣ Teofilina: 281
- ▣ Terapia o tratamiento
  - antibiótica intravenosa domiciliaria: 506
  - de derivación: 464
  - enzimática: 328
  - específica de mutación: 461
  - génica: 21, 449, 456
  - inhalada: 23, 258
  - osmótica: 245
  - proteica: 459
- ▣ Terminal, paciente: 539
- ▣ Tigeciclina: 270
- ▣ Tobramicina: 25, 257, 259
- ▣ Tomografía computarizada de tórax: 146, 217
- ▣ Transición
  - modelos: 517
- ▣ Trasplante
  - cardio-pulmonar: 306
  - hepático: 347
  - hepato-pulmonar: 306
  - pulmonar
    - complicaciones: 309
    - valoración pretrasplante: 304

- ▣ Tratamiento (ver terapia)
  - antiinflamatorio: 90, 277
  - de la obstrucción bronquial: 280
  - dietético: 361
  - enzimático sustitutivo: 328
  - inmunomodulador: 277
  - inmunosupresor: 307
  - intravenoso: 261
  - de microorganismos resistentes: 268-273
- ▣ Triglicéridos de cadena media: 366
- ▣ Tripsina inmunorreactiva: 128, 328

## U

- ▣ Ultrasonografía cuantitativa: 394
- ▣ Unidades multidisciplinares: 494

## V

- ▣ Vacunaciones: 305
- ▣ Valoración
  - nutricional: 144, 361
  - pretrasplante: 304
  - psicosocial: 144
- ▣ Vancomicina: 258, 272
- ▣ Varices esofágicas: 343
- ▣ Vasculitis: 433-436
- ▣ Vectores
  - virales: 450, 452
  - no virales: 453
- ▣ Ventilación mecánica no invasiva: 509, 539
- ▣ Ventriculografía isotópica: 377
- ▣ Vibraciones torácicas: 287
- ▣ Vitaminas
  - liposolubles: 333, 367
  - hidrosolubles: 333, 369
- ▣ Valoración de la disnea percibida
  - escala de Borg: 187
  - escala visual (VAS): 187
- ▣ Vólvulo intestinal: 322
- ▣ VX770: 22, 462
- ▣ VX809: 23, 462

## Z

- ▣ Zinc: 332, 442





Con la colaboración de:

