

# Fibrosis quística

Héctor Escobar y Amaya Sojo

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad autosómica recesiva que afecta preferentemente a la población de origen caucásico. Su incidencia varía de 1 entre 3.000 a 1 entre 8.000 nacidos vivos. Una de cada 25 personas es portadora de la enfermedad.

Esta enfermedad está causada por la mutación en un gen que codifica una proteína reguladora de la conductancia transmembrana: *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR). El gen, situado en el cromosoma 7, se aisló en 1989. En este gen se han descrito más de 1.000 mutaciones asociadas a la enfermedad. La mutación más frecuente, la AF508, se produce por la pérdida del aminoácido fenilalanina en la posición 508. Esta mutación representa el 70% de las mutaciones en europeos de origen caucásico. La naturaleza de las mutaciones se correlaciona con la gravedad de la alteración pancreática y el grado de anormalidad del cloro en el sudor. La relación entre el genotipo y el fenotipo pulmonar es menos patente probablemente debido a las modificaciones genéticas y a factores ambientales.

## Proteína CFTR. Fisiopatología general

La proteína CFTR es una glucoproteína transportadora de membrana dependiente del AMPc, responsable de una de las vías de transporte de iones cloro en las células epiteliales, que también puede controlar la función de otras proteínas de membrana como los

canales auxiliares de cloro y los canales de sodio.

Esta proteína se localiza en la membrana apical de muchos tipos de células epiteliales: células epiteliales de las vías aéreas, glándulas submucosas del tracto gastrointestinal, hígado, vesícula biliar y páncreas. La alteración de la proteína CFTR impide que pueda realizar su acción de transporte y el resultado final de todas las mutaciones detectadas que alteran la función de CFTR es el mismo: la imposibilidad de transportar cloruro. Esto explica la historia natural de la enfermedad en las glándulas sudoríparas, aparato respiratorio, páncreas, aparato genital masculino y sistema hepatobiliar.

## Manifestaciones clínicas

La FQ se manifiesta en su forma clásica y más habitual por enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia pancreática exocrina (IP), elevación de cloro en sudor e infertilidad en varones por azoospermia obstructiva. Presentaciones menos frecuentes incluyen pacientes con suficiencia pancreática (SP), que suponen aproximadamente el 15% de los pacientes diagnosticados, y algunos casos raros con niveles normales de electrolitos en sudor y con afectación pulmonar leve. El fenotipo FQ incluye complicaciones frecuentes como el íleo meconial que está presente en cerca del 10-20% de los pacientes al nacimiento, el síndrome de obstrucción intestinal distal, la pancreatitis, la enfermedad hepática asociada, la diabetes y la poliposis nasal, entre otras.

Las características específicas del cuadro clínico dependen, además del genotipo, del tiempo de evolución. Existe una gran variación en relación con la edad de inicio y el ritmo individual de progresión de la enfermedad. Ésta suele manifestarse en los primeros meses de vida con problemas respiratorios asociados a manifestaciones digestivas como diarrea crónica y retraso del desarrollo. A lo largo de la vida aparecen otros signos y síntomas que configuran la historia natural de la enfermedad. En el periodo neonatal puede existir retraso en la evacuación del meconio, ictericia prolongada o anemia, hipoproteinemia y edemas.

En el lactante, las alteraciones respiratorias pueden ser la primera manifestación, con tos, broncospasmo o bronconeumonías de repetición. Algunos niños pueden tener atrapamiento de aire con aumento del diámetro anteroposterior del tórax, no siendo raro que sean diagnosticados de asma. En este periodo suelen aparecer los primeros síntomas de insuficiencia pancreática con presencia de heces voluminosas, brillantes, adherentes y de olor fétido. Los niños dejan de ganar peso, aunque con frecuencia tienen un apetito conservado o incluso aumentado, crecen más lentamente y tienen una moderada distensión abdominal.

Durante la edad preescolar y escolar, el cuadro clínico es más florido y las manifestaciones digestivas y respiratorias están presentes en el 85% de los casos. En esta edad predominan las bronconeumonías de repetición y los cuadros de atelectasia por tapones de moco. En el ámbito digestivo pueden aparecer las crisis de dolor abdominal, que constituyen el síndrome de obstrucción distal o equivalente del íleo meconial. No son raros los prolapso de recto (15%), la infección sinopulmonar recurrente y la esteatorrea con desnutrición.

En los adolescentes y adultos aparecen complicaciones como aspergilosis broncopulmonar alérgica (5%), asma (20%), neumotórax (5%), hemoptisis masiva (7%), poliposis nasal (15%), diabetes mellitus (DM) (5%) y enfermedad hepática relacionada con la FQ (10-12%). En las fases más avanzadas de la enfermedad están presentes las bronquiectasias, hipertensión pulmonar y cor pulmonale.

### **Insuficiencia del páncreas (IP)**

Existe una fuerte correlación entre el genotipo y la enfermedad pancreática. La mayoría de los pacientes AF508 homocigotos tienen IP, mientras que los heterocigotos con una mutación parcial tienen una función pancreática residual. Habitualmente la clasificación en suficiente o insuficiente se hace por el grado de esteatorrea.

La afectación del páncreas comienza desde la vida fetal, entre la 28 y 32 semanas de gestación, con la detención del desarrollo acinar. Al año de edad se ha producido ya destrucción acinar avanzada con sustitución por tejido fibroso y grasa. Posteriormente desaparecen del todo los conductillos, los ácinos, los lóbulos e islotes pancreáticos, siendo sustituidos por zonas atróficas. Estos cambios tardíos pueden contribuir a la formación de quistes y calcificaciones.

Las manifestaciones clínicas de la alteración pancreática se deben a la pérdida de la función de los ácinos y de los conductos. Se reduce la secreción de agua, bicarbonato y enzimas, dando lugar a una maldigestión de grasas y proteínas, que es la causa de las manifestaciones gastroenterológicas más floridas, como la diarrea crónica con esteatorrea, creatorrea y disminución de la absorción de vitaminas liposolubles.

La IP se controla con suplementación enzimática para conseguir las mínimas pérdidas fecales de grasas, vitaminas, proteínas y ácidos biliares, permitiendo una dieta variada, sin restricciones.

## Pancreatitis

La pancreatitis es una complicación relativamente frecuente, en torno al 15%, en los pacientes con FQ que son suficientes pancreáticos, siendo excepcional en los que tienen IP. Un 10% de los pacientes diagnosticados de pancreatitis tienen una mutación con alteración de la proteína CFTR.

El diagnóstico de pancreatitis debe confirmarse o descartarse en todos los pacientes con dolor abdominal acompañado de vómitos y aumento de la amilasa y lipasa séricas. También es importante recordar que en todos los pacientes con pancreatitis idiopática debe descartarse el diagnóstico de FQ.

El tratamiento de los episodios de pancreatitis en pacientes con FQ es sintomático, como en otros pacientes sin FQ.

## Enfermedad hepática asociada con la FQ

La enfermedad hepática es silente en la mayoría de los pacientes, poniéndose de manifiesto cuando se presentan las complicaciones. El aumento de la esperanza de vida pone en evidencia la existencia de alteraciones hepáticas.

La proteína CFTR se ha localizado en el epitelio de los conductos biliares, lo que sugiere que la secreción de electrolitos puede estar alterada en la bilis de estos pacientes. La lesión patognomónica es la cirrosis biliar focal que se localiza en los conductillos biliares y colangiolas. La lesión se inicia por la obstruc-

ción de estos conductillos con tapones de secreciones espesas, eosinofílicas y con características PAS positivas. El desbordamiento de la secreción biliar hepatocitaria y la secreción de mucina del epitelio biliar, denso y anormal, parece provocar una respuesta inflamatoria de neutrófilos, dando lugar a una proliferación, obstrucción y colangiolitis que estimulan la fibrosis de las zonas lesionadas. En algunos casos, la cirrosis biliar focal evoluciona hacia una cirrosis biliar multilobulillar que con frecuencia se manifiesta con hipertensión portal, varices esofágicas y más raramente insuficiencia hepática. Algunos pacientes llegan a precisar trasplante hepático.

La esteatosis hepáticas es un hallazgo relativamente frecuente en los pacientes con FQ. En general es una alteración benigna, pero debe valorarse cuidadosamente especialmente en los pacientes con malnutrición.

En el periodo neonatal, la colostasis puede ser un signo precoz de FQ. Este cuadro se produce por el espesamiento de las secreciones biliares y se resuelve espontáneamente entre los 2 y 3 meses.

Las alteraciones bioquímicas pueden presentarse precozmente con aumentos leves de transaminasas, fosfatasa alcalina (fracción hepática) y gammaglutamil transpeptidasa, pero existe poca correlación entre estas alteraciones y el cuadro histopatológico. Además, valores normales no descartan la existencia de hepatopatía avanzada.

La alteración de parámetros bioquímicos, como el aumento de las transaminasas o la fracción hepática de la fosfatasa alcalina, son señales de alarma para sospechar la hepatopatía. La ecografía es un método no invasivo y accesible para detectar la alteración del parénquima hepático, indicando la existencia de esteatosis o cirrosis. La gammagrafía hepa-

tobiliar es útil para valorar la función hepatobiliar. La utilidad de la biopsia percutánea es limitada por la posibilidad de error que se deriva de la distribución desigual de las lesiones, pero ayuda a diferenciar la cirrosis biliar focal de la multilobulillar.

En el momento actual, el tratamiento se basa en la administración de ácido ursodeoxicólico (AUDC), dirigido a disminuir la viscosidad de la secreción biliar y obtener una bilis más fluida y menos tóxica por ser más rica en ácidos biliares hidrofílicos. La dosis recomendada es de 20 mg/kg cada 12 horas. La administración debe comenzarse desde el momento en que se detecta alteración hepática, aunque es posible que en un futuro próximo se recomiende el tratamiento profiláctico.

## Diabetes

En la FQ existe una alteración del páncreas exocrino y endocrino. Las anomalías del metabolismo hidrocarbonado secundarias al déficit de insulina son alteraciones de aparición tardía en el proceso evolutivo de la enfermedad. Debido a los avances en el tratamiento de las complicaciones pulmonares, hoy muchos de estos enfermos sobreviven hasta la edad adulta, y este incremento en la expectativa de vida hace que el diagnóstico de las alteraciones del metabolismo glucídico sea cada vez más frecuente.

La DM en la FQ es la forma más frecuente de diabetes no autoinmune. La alteración hidrocarbonada ocurre exclusivamente en los pacientes con IP exocrina asociada. Suele aparecer en la segunda década de la vida; el pico de edad de comienzo está entre los 15 y los 24 años.

La alteración de la tolerancia a la glucosa y la diabetes se deben a una progresiva fibrosis

pancreática y al reemplazo del tejido normal por tejido graso, que lleva a una disminución de las células  $\beta$  y a una disminución de la secreción de insulina responsable de la intolerancia a la glucosa y la dependencia de la insulina.

Para el diagnóstico es preciso tener en cuenta que lo característico de la alteración hidrocarbonada es la presencia de hipoinsulinemia e hipoglucagonemia.

El despistaje de DM debe ser realizado después del inicio de la pubertad, por medio de un test de sobrecarga oral de glucosa anual y la determinación de la HbA1c. La mayoría de las veces el diagnóstico se hace por estudios de rutina y sólo en algunos casos se sospecha por la clínica de pérdida de peso, astenia o un aumento de las exacerbaciones infecciosas pulmonares.

El tratamiento debe iniciarse en cuanto se establezca el diagnóstico de DM, ya que, según algunos estudios, el estado prediabético se asocia a un declive insidioso de la función pulmonar que puede ser reversible con el tratamiento insulínico. Las pautas de tratamiento insulínico deben ser individualizadas.

## Glándulas sudoríparas

Los pacientes con FQ eliminan cuatro veces más sodio por el sudor que los sujetos sanos, y el exceso de sudoración puede producir liberación de aldosterona, retención renal de sal y deshidratación. Las situaciones de aumento de la temperatura ambiental, la fiebre, el ejercicio físico, los factores de estrés, vómitos o diarrea pueden llevar al cuadro de deshidratación con alcalosis metabólica por hipocloremia e hipocaliemia. Esta complicación es frecuente durante la época estival y debe ser prevenida recomendando la ingesta adicional de 1 a 4 g de sal por día, según la edad del paciente.

## Diagnóstico

La reunión de consenso sobre diagnóstico de la FQ promovida por la Fundación Americana de Fibrosis Quística acordó que el diagnóstico se debe basar en uno o más de los siguientes criterios (tabla I).

### Los hallazgos clínicos incluyen:

1. Enfermedad crónica sinopulmonar con colonización o infección persistente de las vías aéreas.
2. Alteraciones gastrointestinales y nutricionales, incluyendo íleo meconial, insuficiencia pancreática, cirrosis biliar focal y fracaso del desarrollo.
3. Síndrome de pérdida de sal.
4. Azoospermia obstructiva.
5. Una historia de fibrosis quística en hermanos o un test de despistaje positivo de recién nacido.

La disfunción CFTR puede ser documentada por:

1. Aumento de la concentración de cloro en el sudor.
2. Identificación de la mutación causante de la enfermedad en cada gen CFTR.

3. Demostración de un transporte anormal de iones en el epitelio nasal.

En general, el test del sudor es una excelente herramienta diagnóstica y debe realizarse siempre que exista una sospecha de FQ (tabla II).

La confirmación diagnóstica se basa en cifras elevadas de cloro en el sudor ( $> 60$  mEq/l), obtenidas por el clásico test del sudor de Gibson y Cooke. Un 2% de los pacientes tienen valores entre 50 y 69 mEq/l y 1 entre 1.000 puede tener cifras dentro del rango normal.

El estudio genético permite actualmente un diagnóstico definitivo en la mayoría de los pacientes, demostrando la existencia de dos de las más de 1.000 mutaciones conocidas actualmente como responsables de la enfermedad, si bien es cierto que el estudio completo del gen sólo se realiza en unos pocos laboratorios especializados.

## Diagnóstico prenatal

El estudio de las mutaciones del gen CFTR debe realizarse en los familiares de primer grado de los pacientes con FQ cuando se planteen la posibilidad de tener descendentes.

**TABLA I. Criterios diagnósticos de la fibrosis quística**

- Uno o más rasgos fenotípicos característicos o
  - Historia de fibrosis quística en hermano o primo hermano, o
  - Despistaje neonatal positivo, más:
- Evidencia de disfunción del CFTR demostrada por:
- Concentración de cloro en sudor elevada en dos o más ocasiones
  - Identificación de 2 mutaciones causantes de la enfermedad
  - Diferencia de potencial nasal anormal

TABLA II. Indicaciones para el test del sudor

- Manifestaciones clínicas típicas
- Historia familiar (hermanos o primos)
- Íleo o peritonitis meconial
- Ictericia en el recién nacido de etiología no clara
- Alcalosis hipoclorémica o golpe de calor
- Fracaso del desarrollo
- Prolapso rectal
- Pansinusitis
- Pancreatitis recidivante
- Cirrosis inexplicable
- Colelitiasis
- Neumonía estafilocócica
- Presencia de *Pseudomonas mucoide* en los pulmones
- Bronquiectasias

cia. Se han propuesto dos tipos de cribaje que no son excluyentes entre sí: el secuencial y el de ambos miembros de la pareja a la vez. En el cribaje secuencial se analiza primero uno de la pareja, y si éste es positiva, se analiza posteriormente al otro, lo que reduce el número de pruebas realizadas. Si los dos individuos son portadores, y se plantean la posibilidad de un aborto en el caso de que el feto tenga dos mutaciones genéticas del gen CFTR, debe realizarse un estudio prenatal durante el embarazo por biopsia de las vellosidades coriónicas. Esta opción está indicada en las parejas en que ambos son portadores de un alelo del gen CFTR y se plantean la posibilidad de que se lleve a cabo un aborto terapéutico.

### Diagnóstico neonatal

Las primeras ventajas de un diagnóstico y tratamiento precoz de la FQ se describieron por

primera vez en 1970. Nueve años más tarde se describió que la tripsina se encontraba anormalmente elevada en las edades precoces de la enfermedad, debido a la obstrucción de los conductos pancreáticos. Posteriormente otros estudios confirmaron estos datos, pero mostraron también que, para un punto de corte que permita obtener una sensibilidad del 85%, la tripsina inmunoreactiva (TIR) presenta una tasa elevada de falsos positivos. La identificación en 1989 del gen responsable de la FQ y de la mutación AF508 hizo añadir el estudio del ADN al TIR en el despistaje de la FQ para mejorar la validez diagnóstica. En la década de los noventa se establecieron diversos protocolos de cribaje de la FQ sólo con TIR o con TIR y ADN.

Actualmente, puede afirmarse que:

- El escaso número de estudios controlados que evalúan la eficacia del cribaje neonatal en la FQ en términos de supervivencia

y morbilidad no permite afirmar categóricamente que el cribaje neonatal mejore la supervivencia de los pacientes ni disminuya su morbilidad.

- El cribaje neonatal con TIR presenta una buena eficacia diagnóstica, de tal modo que a una sensibilidad del 85,7% le corresponde una especificidad del 99,6%. Pese a ello, el valor predictivo positivo de la TIR sola es relativamente bajo.
- Las estrategias que combinan TIR con una segunda prueba mejoran de modo significativo la validez diagnóstica respecto a la estrategia que utiliza TIR sola.
- No hay diferencias significativas en la validez diagnóstica entre la estrategia TIR+TIR y la estrategia TIR+ADN. Pero esta última estrategia tiene la ventaja de utilizar la misma muestra de sangre para los dos análisis, lo que evita pérdidas en el seguimiento y, por lo tanto, puede presentar mayor efectividad.

## Microbiología

Los pacientes con FQ suelen tener infecciones permanentes de las vías respiratorias, a pesar de poseer un sistema inmunológico normal. En los niños, el primer patógeno que suele aparecer es *Staphylococcus aureus*, seguido de *Pseudomonas aeruginosa* y *Haemophilus influenzae*. La bacteria más aislada en las vías respiratorias inferiores de los enfermos adultos es *Pseudomonas aeruginosa* (83%), seguida de *Haemophilus influenzae* (68%) y *Staphylococcus aureus*. Recientemente se ha descrito un aumento de formas hipermutables de *Pseudomonas aeruginosa* que agravan las infecciones de estos pacientes y la aparición de microorganismos multirresistentes como *Stenotrophomonas maltophilia*. Ocasionalmente pueden

aislarse bacterias como *Pseudomonas cepacia* y micobacterias atípicas.

Los virus suelen tener un papel importante en el desencadenamiento de algunos episodios de exacerbaciones de infecciones bacterianas. Los aislados con mayor frecuencia son el virus respiratorio sincitial, *influenzae*, *parainfluenzae* y *rinovirus*.

## Tratamiento

La utilización de enzimas pancreáticas en los pacientes con insuficiencia pancreática, una nutrición adecuada, la limpieza mecánica de las secreciones purulentas del tracto respiratorio inferior y el tratamiento antibiótico enérgico de las exacerbaciones pulmonares son las bases del tratamiento de la FQ. Todas estas atenciones precisan la colaboración de distintos especialistas y deben centralizarse en unidades multidisciplinarias especializadas.

Otras terapéuticas adyuvantes son los broncodilatadores, la terapia antiinflamatoria (ibuprofeno, corticoides en algunos casos), DNasa y las soluciones salinas hipertónicas.

El trasplante pulmonar es la última opción terapéutica en los pacientes con enfermedad pulmonar crónica que es incompatible con la supervivencia a pesar de haber recibido un tratamiento médico intensivo.

Otras opciones como la terapia intracelular y la terapia génica están aún en fase de investigación.

## Antibióticos

Los antibióticos son uno de los pilares básicos del tratamiento de los pacientes con FQ. Permiten reducir el número de gérmenes patógenos que producen la infección y que desencadenan

denan la respuesta inflamatoria en el tracto respiratorio. El tratamiento antimicrobiano rara vez logra erradicar los gérmenes patógenos, por lo que el objetivo terapéutico ha de ser controlar, más que curar, la infección.

La elección de los antibióticos se determinará según el tipo de germen y sus sensibilidades, y la ruta de administración de los fármacos, intravenosa, oral o inhalada, se decidirá en función de la gravedad de la exacerbación respiratoria. El tratamiento intravenoso es el más efectivo en las exacerbaciones respiratorias moderadas y severas. Habitualmente se emplean dos antibióticos a altas dosis durante 14 a 21 días, debido a que la combinación de dos fármacos antimicrobianos disminuye el riesgo de aparición de resistencias. Los antibióticos intravenosos también pueden administrarse, sin que exista una exacerbación, para intentar frenar un deterioro insidioso clínico y de la función respiratoria cuando no han resultado eficaces otras terapias.

El régimen antibiótico más habitual en las exacerbaciones infecciosas por *Pseudomonas aeruginosa* es un aminoglucósido más una cefalosporina de tercera generación como la ceftazidima.

El ciprofloxacino suele reservarse para la administración oral, debido a la escasez de fármacos antipseudomonas disponibles por esta vía y al elevado índice de resistencias que ocasiona su utilización continuada.

Si *Staphylococcus aureus* o *Haemophilus influenzae* colonizan las vías respiratorias además de *Pseudomonas aeruginosa*, deben añadirse fármacos que cubran estos gérmenes o bien cambiar alguno de los iniciales por otro que sea activo frente a estas bacterias.

Los antibióticos intravenosos no necesitan administrarse necesariamente en el hospital, por lo que en muchas ocasiones, cuando el

estado clínico del paciente y las circunstancias socioculturales lo permiten, el tratamiento puede hacerse en el domicilio. Este tipo de práctica reduce el número de ingresos hospitalarios y mejora notablemente la calidad de vida. En los enfermos que precisan con mucha frecuencia ciclos antibióticos intravenosos es recomendable colocar vías centrales, que ofrecen comodidad con riesgo mínimo de complicaciones.

El tratamiento oral e inhalado se utiliza en las exacerbaciones leves o moderadas, entendiéndose por ellas las que cursan con aumento de la tos y del volumen de expectoración sin un cambio significativo de la función pulmonar. Son muy pocos los fármacos disponibles por vía oral frente a *Pseudomonas aeruginosa*, los más empleados son las quinolonas (ciprofloxacino y ofloxacino) y menos frecuentemente el sulfametoxazol-trimetoprim y el cloramfenicol. El principal problema que presenta el ciprofloxacino es la rápida generación de resistencias a las 3 ó 4 semanas de tratamiento, aunque suelen recuperar las sensibilidades a las semanas o meses de la suspensión del mismo.

No se ha demostrado la efectividad del tratamiento de mantenimiento con antibióticos orales para prevenir o retrasar el deterioro de la función respiratoria en los pacientes con FQ.

Los antibióticos aerosolizados permiten depositar altas concentraciones del fármaco en el sitio de infección, con baja absorción sistémica, sin que apenas se generen resistencias y con mínimos efectos secundarios. Desde hace décadas se han utilizado en Europa como terapia de mantenimiento; sin embargo, su utilidad ha sido discutida por muchos clínicos, principalmente en EE.UU. Los antibióticos más utilizados son la colistina y los aminoglucósidos (gentamicina, tobramicina). La utili-

zación de otros antibióticos por esta vía parece prometedora aunque no hay estudios controlados al respecto.

La indicación principal de los antibióticos inhalados es la terapia de mantenimiento. Se piensa que también pueden jugar un papel en el tratamiento de las exacerbaciones agudas leves y moderadas, aunque no existen estudios publicados que lo avalen.

### Fisioterapia respiratoria

La fisioterapia respiratoria tiene como objetivo limpiar las vías respiratorias de secreciones viscosas y espesas que contienen altas concentraciones de bacterias, elastasas, citocinas y productos bacterianos. La fisioterapia puede realizarse por diferentes métodos como el tradicional de percusión del tórax, el ejercicio físico, la utilización de dispositivos mecánicos como el *flutter* y técnicas específicas de respiración o de tos. No existen estudios concluyentes sobre qué sistema es más eficaz.

Todos los pacientes deben comenzar la fisioterapia respiratoria lo más precozmente posible aunque la afectación pulmonar sea leve. El ejercicio físico desempeña un papel primordial, siendo la forma física un factor predictivo de supervivencia muy importante. El ejercicio favorece la limpieza de las vías aéreas, mejora los parámetros cardiovasculares y proporciona bienestar psicológico. Es fundamental concienciar al paciente y a la familia para que la fisioterapia se convierta en un hábito de vida.

### Suplementación enzimática

La IP requiere la suplementación enzimática para conseguir las mínimas pérdidas fecales de grasas, vitaminas, proteínas y ácidos biliares,

mejorando así la digestión y la absorción de los alimentos y vitaminas liposolubles. El tratamiento incluye la administración de extractos pancreáticos gastroprotegidos que evitan la inactivación de las enzimas por la secreción clorhidropéptica del estómago y que se disuelven en presencia de  $\text{pH} > 5,5$ . Es preciso conseguir la dosificación adecuada, sin olvidar la importancia que tiene tomar las enzimas en el momento y forma adecuados, siendo imprescindible que la familia y el paciente mayor conozcan cómo actúa la medicación.

El Comité de Consenso de la Fundación Americana de Fibrosis Quística indicó las siguientes recomendaciones para la administración de enzimas pancreáticas: lactantes, 2.000-4.000 unidades de lipasa por cada 120 ml de fórmula o toma de pecho; niños menores de 4 años, 1.000 unidades de lipasa/kg/toma; niños mayores de 4 años y adultos, 500 unidades de lipasa/kg/toma hasta un máximo de 2.500 unidades de lipasa/kg/toma. Se recomienda que con los aperitivos se administre la mitad de la dosis calculada para las comidas principales.

En cualquier caso, la dosificación de enzimas debe ajustarse siempre de forma individualizada en cada paciente, según el grado de esteatorrea y según la ingesta alimentaria. Una dosificación adecuada permite una dieta sin restricciones, variada y con el aporte energético necesario para cubrir todas las necesidades del paciente.

Deben administrarse también vitaminas liposolubles, principalmente A y E, siendo menores las necesidades de vitamina K, salvo en los casos de colostasis, infecciones y toma frecuente de antibióticos. No suelen existir carencias de vitamina D. La dosificación debe adecuarse individualmente de acuerdo con los niveles séricos de cada vitamina.

## Tratamiento nutricional

Mantener un estado nutritivo adecuado es un aspecto decisivo del tratamiento del paciente con FQ, ya que la nutrición repercute en la calidad de vida y en la supervivencia.

Desde el momento del diagnóstico debe prevenirse la malnutrición no sólo clínica sino subclínica, iniciando con énfasis la educación nutricional de los padres y pacientes mayores y asegurando una ingesta adecuada para lograr un balance positivo de energía en todos los momentos, tanto durante los periodos de remisión como durante las exacerbaciones. La intervención nutricional agresiva no debe demorarse cuando el paciente tiene ya instaurada una malnutrición.

En los pacientes con FQ existen múltiples causas que favorecen un balance energético negativo: factores genéticos, ingesta energética disminuida, pérdidas aumentadas, aumento del gasto energético, inflamación tisular mantenida e infección crónica con exacerbaciones frecuentes.

Muchos pacientes tienen un adecuado estado nutritivo que se va deteriorando lentamente de forma poco evidente, ya que es frecuente que, durante las sucesivas exacerbaciones infecciosas, haya periodos cortos pero repetidos de ingestas deficitarias que coinciden además con episodios de gasto energético particularmente elevado; por esto resulta fundamental que tanto el médico como los padres y enfermos sean conscientes de esta situación y presten una atención especial a la recuperación nutricional durante y después de las reagudizaciones infecciosas.

Lo deseable es que el niño o adulto pueda satisfacer sus necesidades nutricionales con una dieta normal, equilibrada, variada, agradable y adecuada para su edad. Como las

necesidades están aumentadas, es importante instruir a los padres, cuidadores y pacientes mayores en el conocimiento del aporte calórico de los distintos alimentos, para que puedan ingerir de forma espontánea alimentos apetecibles y suplementos calóricos de forma natural.

Las líneas de actuación propuestas en 1992 por un grupo de expertos a petición de la Fundación Americana de FQ clasifica a los pacientes en cinco categorías y propone líneas de actuación concretas para cada grupo.

La primera categoría incluye a todos los pacientes desde el momento del diagnóstico, recomendando la educación nutricional, el consejo dietético y la suplementación adecuada de enzimas pancreáticas y vitaminas liposolubles en los pacientes con insuficiencia pancreática.

La segunda categoría incluye a pacientes con riesgo de desarrollar balances energéticos negativos pero que mantienen un índice de peso/talla igual o superior al 90% del peso ideal; para este grupo se recomienda intensificar la educación nutricional para aumentar la ingesta energética, incrementar la densidad calórica de los alimentos y realizar una monitorización dietética precisa.

La tercera categoría, considerada como intervención de soporte, incluye a pacientes que tienen una ganancia ponderal disminuida y un índice de peso/talla entre el 85-90% del peso ideal. En esta situación se recomiendan todas las medidas previamente indicadas, añadiendo además suplementos orales. En esta etapa es fundamental lograr aumentar la densidad calórica de la comidas, aumentar la frecuencia de las tomas, optimizar la administración de enzimas pancreáticas e identificar y tratar las alteraciones psicológicas que pueden existir.

La cuarta y quinta categoría o fase de rehabilitación nutricional incluye a pacientes con índice de peso/talla inferior al 85% del peso ideal, que deben ser tratados con nutrición enteral continua y en algunos casos con nutrición parenteral.

En todos los casos, el aporte de calorías debe ser elevado, del 120% al 150% de las recomendaciones de ingesta diaria (RDA), evitando las restricciones de grasas que hacen la dieta menos calórica y menos agradable. La tendencia actual es ofrecer dietas con aportes elevados de grasas, que aumentan la cantidad de calorías, mejoran el sabor de los menús, aportan triglicéridos de cadena larga y ácidos grasos esenciales.

Conseguir mantener una nutrición correcta precisa la colaboración de todo el equipo multidisciplinario que atiende a estos enfermos, ya que todos deben ser conscientes permanentemente de la importancia de la nutrición. La participación de especialistas en nutrición y de dietistas resulta fundamental.

## Bibliografía

1. Atlas AB, Orestein SR, Orestein MD. Pancreatitis in young children with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1992; 120: 556-557.
2. Barrio R, Cos A, Gracia E, Gussinye M, Merino J, Muñoz M. Consensus on the diagnosis and management of cystic fibrosis related diabetes. *An Esp Pediatr* 2000; 53: 573-579.
3. Cantón R, Oliver A, Baquero F. Microbiología de las vías respiratorias en la fibrosis quística. En: *Fibrosis Quística. Atención integral, manejo clínico y puesta al día*. Dapena FJ, (ed.). Granada: Alhulia, 1998; 105-158.
4. Cohn JA, Strong TV, Picciotto MR, Nair AC, Collin FS, Fitz JG. Localization of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in human bile duct epithelial cells. *Gastroenterology* 1993; 105: 1857-1859.
5. Colombo C, Battezzati PM, Podda M, Bettinardi N, Giunta A and the Italian Group for the study of ursodeoxycolic acid in cystic fibrosis. Ursodeoxycolic acid for the liver disease associated with cystic fibrosis: a double-blind multicenter trial. *Hepatology* 1996; 23: 1484-1490.
6. Cheng SH, Gregory RJ, Amara FJ, Rich DP, Anderson M, Welsh MJ, Smith AE. En: *Cystic Fibrosis*. Dodge JA, Brock DH, Widdicombe JH, (eds.). *Current Topics*. Vol 1, Chichester: John Wiley & Son Ltd, 1993; 175-189.
7. Davis P B. Cystic Fibrosis. *Pediatrics in Review* 2001; 22:257-264.
8. Doull IJM. Recent advances in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2001;85: 62-66.
9. Durie PR. Pancreatic aspects of cystic fibrosis and other inherited causes of pancreatic dysfunction. *Med Clin North Am* 2000; 84: 609-620.
10. Escobar H, Suárez L, Perdomo M, Máiz L. El páncreas exocrino en la fibrosis quística. En: *Fibrosis Quística. Atención integral, manejo clínico y puesta al día*. Dapena FJ, (ed.). Granada, Alhulia, 1998; 235-253.
11. Escobar H, Suárez L. Nutrición y fibrosis quística. En: *Tratado de Nutrición Pediátrica*. Tojo R. (ed.). Barcelona, Doyma 2001; 835-847.
12. Gordon PR, Forstner G. The exocrine pancreas. En: *Cystic Fibrosis in Adults*. Yankaskas JR, Knowles MR, (eds.). Philadelphia, Lippincott-Raven 1999; 261-287.
13. Gregg RG, Wilfond BS, Farrell PM et al. Application of DNA analysis in a population-screening program for neonatal screening diagnosis of cystic fibrosis (CF): comparison of screening protocols. *Am J Hum Genet* 1993; 52: 616-626.
14. Hodson ME, Penketh ARL, Batten JC. Aerosol carbenicillin and gentamicin treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis. *Lancet* 1981; 2:1137-1139.
15. Hoiby N, Koch C, Spencer D. Cystic fibrosis: with special reference to respiratory infections. En: *Ryan DW, (ed.) Current Practice I Critical Illness*. London, Arnold, 1999; 15-43.

16. Jensen T, Pedersen SS, Garne S, Heilmann C, Hoiby N, Koch C. Colistin inhalation therapy in cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infection. *J Antimicrob Chemother* 1987;19: 831-838.
17. Lannig S, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Diabetes mellitus in cystic fibrosis: effect of insulin therapy on lung function and infections. *Acta Paediatr* 1994; 83: 849-853.
18. Máiz L, Escobar H. Fibrosis quística en adultos. En: Salcedo A, García Novo MD (eds.). *Fibrosis Quística*. Madrid, Díaz de Santos, 1998; 255-269.
19. Máiz L, Escobar H. Aparato respiratorio en el adulto con fibrosis quística. En: *Fibrosis Quística. Atención integral, manejo clínico y puesta al día*. Dapena FJ, (ed.). Granada, Alhulia, 1998; 185-234.
20. Máiz L, Kirchschrager E, Suárez L, Escobar H. Pancreatitis aguda en un paciente con fibrosis quística e insuficiencia pancreática. *Rev Esp Enf Digest* 1996; 88: 581-582.
21. Máiz L, Cantón R, Mir N, Baquero F, Escobar H. Aerosolized vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1998;26: 287-289.
22. McIlwaine MP, Davidson AGF. Airway clearance techniques in the treatment of cystic fibrosis. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 1996; 2: 447-451.
23. Neijens HJ, Sinaasappel M, de Groot R, de Jongste JC, Overbeek SE. Cystic fibrosis, pathophysiological and clinical aspects. *Eur J Pediatr* 1990; 149: 742-751.
24. Oliver A, Canton R, Campo P, Baquero F, Blazquez J. High frequency of hypermutable *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis lung infection. *Science* 2000; 288: 1251-1254.
25. Oliver A, Máiz L, Canton R, Escobar H, Baquero F, Gómez-Mampaso E. Nontuberculous *Mycobacteria* in patients with cystic fibrosis. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1298-1303.
26. Ramsey BW, Farrell PhM, Pencharz PB, and the Consensus Committee. Nutritional assessment and management in cystic fibrosis: a consensus report. *Am J Clin Nutr* 1992; 55:108-116.
27. Reilly JJ, Evans TJ, Wilkinson J, Paton JY. Adequacy of clinical formulae for estimation of energy requirements in children with cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1999; 81: 120-124.
28. Riordan JR, Rommens BS, Kerem N, Alon R, Rozmahel Z, Grzelczak J, Zielinski S, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 1989;245:1066-1073.
29. Rosenstein BJ, Cutting GR. For the Cystic Fibrosis Consensus Panel. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. *J Pediatr* 1998; 132: 589-595.
30. Schwartz M, Brandt NJ, Skovby F. Screening for carriers of cystic fibrosis among pregnant women: a pilot study. *Eur J Hum Genet* 1993; 1: 239-244.
31. Valdezate S, Vindel A, Máiz 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: 113-122.
32. Van Aalderen WM, Mannes GP, Bosma ES, Roorda RJ, Heymans HS. Home care in cystic fibrosis patients. *Eur Respir J* 1995;8:172-175.
33. Walters S. Clinical epidemiology of cystic fibrosis. En: Hodson ME, Geddes DM, (eds.). *Cystic Fibrosis*. 2ª edición. London, Arnold, 2000; 2-12.
34. Welsh MJ. Abnormal regulation of ion channels of cystic fibrosis epithelia. *FASEB J* 1990; 4: 2718- 2725.