

Fibrosis quística

*Héctor Escobar Castro¹, Amaia Sojo Aguirre², David Gil Ortega³,
José María Nadal Ortega³*

¹Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. ²Hospital de Cruces, Bilbao.

³Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.

La fibrosis quística (FQ), es una enfermedad genética, de herencia autosómica recesiva, presente en todo el mundo, pero más frecuente en la raza caucásica, donde una de cada 25 personas es portadora heterocigota sana. La incidencia en nuestro medio se estima en torno a 1 por 4.500 RN vivos. La enfermedad está causada por mutaciones de un solo gen localizado en el brazo largo del cromosoma 7, que codifica una proteína de 1.480 aminoácidos, llamada proteína reguladora del manejo de iones en las membranas (CFTR). Esta proteína, se comporta como un canal de cloro, controlado por AMPc, que regula directamente los movimientos de las partículas de cloruro e indirectamente los movimientos del sodio y agua, dando lugar a la producción de un moco anómalo y espeso en todos los órganos, especialmente en los pulmones, páncreas, intestino, hígado, glándulas sudoríparas y conductos deferentes en los varones, con interferencia en su funcionamiento.

Hasta el momento se han identificado unas 1.600 mutaciones, pero hay una más prevalente, presente aproximadamente en el 75% de todos los pacientes a nivel mundial, la denominada $\Delta F508$ que se expresa por la pérdida del aminoácido fenilalanina en la posición 508. Esta mutación, como las otras, impide a la CFTR ejercer su función y produce defectos de traducción, del tráfico intracelular o en el canal del ión de su acción transportadora de cloro. El resultado final es el mismo con todas las mutaciones: la imposibilidad de transportar cloruro que conlleva una secreción insuficiente de líquido con una inadecuada hidratación de macromoléculas y la alteración de las propiedades fisicoquímicas de las secreciones de los órganos afectados. Las macromoléculas se precipitan y se

espesan en el interior de los conductos y su eliminación dificultosa acaba con la distensión y obstrucción de los mismos.

DIAGNÓSTICO

Los criterios actuales se basan en rasgos clínicos compatibles (fenotipo), como son la enfermedad sinopulmonar, las anomalías gastrointestinales y nutricionales, los síndromes pierde sal, y la azoospermia obstructiva o la historia de enfermedad en hermanos y primos o el cribado neonatal positivo, junto con una prueba de laboratorio que evidencie disfunción de la proteína CFTR como es una concentración de cloro en sudor superior a 60 mmol/L o la detección de 2 mutaciones reconocidas o la demostración de alteración en el transporte iónico a través del epitelio nasal (diferencia potencial nasal).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Clásicamente se ha considerado que la FQ es un trastorno genético que da lugar a una enfermedad severa en los primeros años de la vida cuyas manifestaciones más comunes son la malabsorción intestinal con diarrea crónica, la malnutrición y la neumopatía crónica, pero actualmente se conoce como un trastorno complejo que produce un amplio abanico de expresiones clínicas que pueden aparecer a cualquier edad y también de forma atípica. Las manifestaciones más sobresalientes que sugieren el diagnóstico de la enfermedad están expresadas en la Tabla I.

La afectación digestiva es prácticamente total y se alteran las tres funciones principales: digestión, absorción y motilidad, siendo la malabsorción el síntoma capital. Entre las manifestaciones digestivas más frecuentes se encuentran el íleo meconial que apare-

TABLA I. Características clínicas de la fibrosis quística en la infancia.

Enfermedad sino-pulmonar crónica manifestada por

- Colonización/infección bronquial persistente por gérmenes típicos: *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* o *Burkholderia cepacia*
- Tos y expectoración crónica
- Anormalidades persistentes en la radiografía de tórax: bronquiectasias, infiltrados, atelectasias, hiperinsuflación
- Obstrucción de las vías aéreas con sibilancias y atrapamiento aéreo
- Pólipos nasales y anomalías radiológicas de los senos paranasales
- Acropaquias

Alteraciones gastrointestinales y nutricionales

- Intestinales: fleo meconial, prolapso rectal, síndrome de obstrucción intestinal distal
- Pancreáticas: insuficiencia pancreática exocrina, pancreatitis recurrente
- Hepáticas: enfermedad hepática crónica con alteraciones clínico-analíticas o evidencia histológica de cirrosis biliar focal o cirrosis multilobular
- Nutricionales: malnutrición, hipoproteinemia y edema, complicaciones secundarias a deficiencias vitamínicas

Síndromes por pérdida de sal

- Alcalosis metabólica crónica
- Pérdida aguda de sal

ce en el 15% de los RN como forma de presentación de la enfermedad, los trastornos de la motilidad o presencia de fenómenos obstructivos como el síndrome de obstrucción intestinal distal (SOID) cuya prevalencia aumenta paralelamente a la edad y que se debe a la impactación del contenido intestinal viscoso y el prolapso rectal que aparece en un 20% de los casos. Las heces voluminosas, las deposiciones frecuentes, el tono muscular disminuido, el grado de desnutrición, la distensión y relajación del colon, el aumento de presión intraabdominal secundaria a la disten-

sión intestinal, la tos y la hiperinsuflación pulmonar facilitan el prolapso, y el tratamiento correcto con enzimas suele prevenirlo. La insuficiencia pancreática (IP) aparece en el 85-90% de los pacientes se desarrolla desde el nacimiento o el primer año de vida, condicionando una malabsorción de grasas con esteatorrea y deficiente absorción de vitaminas liposolubles y oligoelementos, siendo la manifestación clínica fundamental la inadecuada ganancia ponderal junto a la existencia de distensión abdominal y deposiciones abundantes, pálidas, fétidas y aceitosas. Habitualmente para el estudio de la función pancreática se utilizan métodos indirectos como la determinación en las heces de elastasa y grasa. Unas formas de presentación clínica relativamente frecuentes, son la pérdida severa de iones por el sudor en épocas estivales, con alteraciones del equilibrio ácidobase de instauración aguda (deshidratación hiponatrémica, alcalosis metabólica, hipokalemia e hipocloremia) o crónica (alcalosis hipoclorémica con cuadro de posttracción, anorexia y desmedro) y el síndrome de anemia, hipoproteinemia y edemas que aparece sobre todo en el recién nacido.

Otra manifestación, poco frecuente, es la colopatía fibrosante con lesiones de la superficie de la mucosa intestinal que producen una fibrosis progresiva y estenosis y que se ha relacionado con el uso de suplementos pancreáticos a altas dosis. La afectación hepatobiliar relacionada con la fibrosis quística, aparece en el 18-37% de los pacientes con un espectro variado de alteraciones de la vía biliar y la vesícula (microvesícula, litiasis, estenosis de colédoco) y del parénquima hepático (colostasis, esteatosis, cirrosis biliar focal que puede avanzar a una cirrosis multilobulillar), en el curso de la enfermedad. La diabetes relacionada con fibrosis quística, cuya incidencia y prevalencia aumentan con la edad, está causada por una insulinoopenia progresiva secundaria a la pérdida gradual de tejido pancreático y la pancreatitis aguda o recurrente que aparece en general en pacientes con suficiencia pancreática (SP) o que conservan una función residual.

La FQ diagnosticada en la edad adulta difiere considerablemente de la forma de presentación en la infancia y se esquematiza en la Tabla II. El 90% de los pacientes presentan clínica respiratoria con

TABLA II. Presentación clínica de la fibrosis quística en el adulto.
Síntomas y signos gastrointestinales y hepáticos

- Pancreatitis aguda recurrente
- Cirrosis
- Litiasis biliar
- Hipertensión portal con varices esofágicas
- Ictericia

Síntomas y signos respiratorios

- Infecciones pulmonares recurrentes
- Tos crónica
- Sinusitis
- Poliposis nasal

Otros síntomas y signos

- Infertilidad
- Golpe de calor
- Despistaje genético de familiares

una alteración de la función pulmonar leve-moderada o incluso normal, y tan solo un 15% tienen IP. Además, aunque la mayoría de los pacientes presentan bronquiectasias difusas, la colonización bronquial crónica por *Pseudomonas aeruginosa* es menos frecuente, predominando otros gérmenes como el *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, complejo *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomona maltophilia* y *Achromobacter xylosoxidans*. A veces se diagnostica la enfermedad por los rasgos fenotípicos clínicos asociados con dos mutaciones del gen CFTR o por presentar pancreatitis recurrente o en el curso de un estudio por infertilidad al detectarse una azoospermia con ausencia bilateral de conductos deferentes.

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Test del sudor

Es una excelente herramienta diagnóstica y siempre debe realizarse por un método validado. Mide la concentración de cloruro en el sudor y concentraciones >60 mmol/L confirman el diagnóstico. Sin embargo, los resultados deben ser interpretados siempre por expertos en el contexto de cada paciente. Así,

TABLA III. Situaciones en las que se debe realizar un test del sudor.
1. Indicaciones respiratorias

- Tos persistente
- Sinu-bronconeumopatía recidivante
- Infección pulmonar por *P. aeruginosa*
- Atelectasias
- Bronquiectasias
- Poliposis nasal
- Hemoptisis
- Acropaquias

2. Indicaciones digestivas

- Síndrome obstrucción intestinal RN (íleo meconial)
- Retraso en la expulsión de meconio
- Ictericia colestática
- Prolapso rectal
- Esteatorrea
- Síndrome íleo meconial equivalente
- Invaginación intestinal recurrente
- Pancreatitis recurrente o crónica
- Hepatopatía crónica / hipertensión portal

3. Otras causas

- Retraso pondero-estatural
- Deshidratación hiponatémica
- Alcalosis metabólica
- Hipoproteinemia / edemas
- Déficit de vitaminas A, E y K
- Sudor salado
- Azoospermia
- Antecedentes familiares de FQ

niños con FQ menores de 3 meses de edad pueden tener cifras entre 40 y 60 mmol/L y en algunos adultos se han descrito valores entre 40-60 mmol/L e incluso < 60 mmol/L. Para confirmar el diagnóstico por este método se precisan dos determinaciones positivas. Las indicaciones para realizarlo se pueden ver en la Tabla III. Es importante además tener en cuenta que existen otras enfermedades que pueden dar resultados positivos como son: insuficiencia adrenal o estrés, anorexia nerviosa, disfunción autonómica, displasia ectodérmica, eczema, fucosidosis, deficiencia glucosa-6fosfatodeshidrogenasa, glucogenosis tipo I, hipopa-

ratioidismo, hipotiroidismo, malnutrición por diversas causas incluyendo la infección por HIV, diabetes insípida nefrogénica, síndrome nefrótico, pseudohipoposteronismo y también errores en la realización de la prueba.

Diferencia de potencial nasal

Una prueba diagnóstica alternativa o complementaria es la medición de la diferencia de potencial nasal (DPN) transepitelial. Los pacientes con FQ presentan una DPN más negativo que los individuos sanos, con escaso solapamiento entre ambas poblaciones (media DPN en FQ, 46 mV vs DPN población sana, 19 mV). Esta técnica, sin embargo, no es fácil ya que requiere personal experto, consume tiempo y además deben realizarse controles de calidad frecuentes y es necesario establecer los valores de referencia en cada laboratorio.

Estudio genético

Para el diagnóstico se requiere la demostración de la existencia de dos mutaciones responsables de la alteración de la proteína CFTR, si bien es cierto que el estudio completo del gen sólo se realiza en unos pocos laboratorios especializados. La mutación F508del es la más frecuente (aproximadamente 75% en población de origen europeo) y solamente otras cuatro (G542X, G551D, N1303K y W1282X) están representadas en casi todas las poblaciones con una frecuencia que oscila entre el 1 y 2.5%. En España, las más frecuentes son: F508del (52% y más frecuente aún en el norte peninsular), G542X (7.95%), N1303K (3.33%) y R334W (2.05%).

Cribado neonatal

El diagnóstico temprano mediante el cribado supone una oportunidad para mejorar los cuidados y los resultados de la enfermedad y permite intervenir para modificar su curso natural y se realiza con la combinación de la tripsina inmunoreactiva (TIR) y el análisis de la mutación genética. Este diagnóstico precoz permite un control de la enfermedad desde el inicio, lo que conlleva un mejor pronóstico, menor riesgo de desarrollar complicaciones y menores costes derivados del tratamiento, siendo los primeros beneficios objetivados los nutricionales.

TRATAMIENTO

Evidentemente es muy complejo al tratarse de una enfermedad multiorgánica, crónica y progresiva y es por ello que es preciso que sea realizado en centros especializados con atención y manejo multidisciplinarios. Desde el punto de vista respiratorio las bases son la limpieza mecánica de las secreciones purulentas del tracto respiratorio y el tratamiento antibiótico enérgico de las infecciones pulmonares con otras terapéuticas adyuvantes, siendo el trasplante pulmonar la última opción en los pacientes que tienen una enfermedad pulmonar incompatible con su supervivencia a pesar de haber recibido un tratamiento médico intensivo. Desde el punto de vista digestivo general se basa en 3 pilares fundamentales: tratamiento sustitutivo de la IP, tratar la hepatopatía si la hubiera y soporte nutricional.

Manejo de la afectación respiratoria

1) Antibióticos

Son un pilar básico y permiten reducir el número de gérmenes patógenos que producen la infección y desencadenan 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 i.v. es el más efectivo en las exacerbaciones moderadas y graves y habitualmente se emplean dos antibióticos a altas dosis durante 14 a 21 días debido a que su combinación disminuye el riesgo de aparición de resistencias, pudiéndose también administrarse para intentar frenar un deterioro insidioso clínico y de la función respiratoria cuando no hay resultados eficaces con otras terapias. El régimen más habitual en las exacerbaciones por *P. aeruginosa* es un aminoglucósido más una cefalosporina de tercera generación como la cefotaxidima y si los gérmenes son resistentes a la ceftazidima deberán utilizarse otros antibióticos β -lactámicos activos (Meropenem, Imipenem). El ciprofloxacino suele reservarse para la administración oral debido a la escasez de fármacos antipseudomonas dispo-

nibles por esta vía y al elevado índice de resistencias que ocasiona su utilización continuada. Si el *S. aureus* o el *H. influenzae* colonizan las vías respiratorias, además de la *P. aeruginosa*, deben añadirse fármacos que cubran estos gérmenes o sustituir alguno de los iniciales por otro que sea activo frente a ellos. Los antibióticos i.v. 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 domicilio, que reduce el número de ingresos y mejora notablemente la calidad de vida. En los enfermos que precisan frecuentes ciclos es recomendable colocar vías centrales de acceso periférico, que ofrecen comodidad con riesgo mínimo de complicaciones.

Tanto el tratamiento oral como el inhalado se utilizan en exacerbaciones leves o moderadas, entendiendo por ellas las que cursan con aumento de tos y volumen de expectoración sin un cambio significativo de la función pulmonar. Son pocos los fármacos disponibles por vía oral frente a la *P. aeruginosa* y los más empleados son las quinolonas (ciprofloxacino, moxifloxacino...) y menos frecuentemente el sulfametoxazol-trimetoprim y cloramfenicol. El principal problema que presenta el ciprofloxacino es la rápida generación de resistencias a las 3 o 4 semanas de tratamiento, aunque suelen recuperar la sensibilidad de forma posterior. No se ha demostrado la efectividad del tratamiento de mantenimiento con antibioterapia oral para prevenir o retrasar el deterioro de la función respiratoria, existiendo dudas razonables de que pueda producir cambios en la flora respiratoria normal, favoreciendo la emergencia de patógenos multiresistentes. La indicación principal de los antibióticos inhalados es la terapia de mantenimiento y se piensa que también pueden jugar papel en el tratamiento de las exacerbaciones leves y moderadas, aunque no existen estudios publicados que lo garanticen, los más empleados son la colimicina y la tobramicina que se administran nebulizados. La mayoría de los estudios no demuestran un beneficio clínico significativo cuando se añaden los antibióticos aerosolizados al tratamiento i.v. estándar.

2) Broncodilatadores

La eficacia de los broncodilatadores inhalados es discutida, pero aun así se recomienda su utilización

si con ello se consigue mejoría clínica o funcional. Se deben utilizar antes de la fisioterapia para favorecer la eliminación de las secreciones y antes de la administración de antibióticos inhalados. Pueden ser especialmente beneficiosos en los pacientes atópicos y en aquellos con síntomas sugestivos de hiperreactividad bronquial. Los anticolinérgicos parecen ser igual de eficaces que los β -agonistas en la producción de broncodilatación aunque no existen estudios concluyentes al respecto.

3) Agentes que alteran las propiedades del esputo

Mucolíticos, DN-asa y suero salino hipertónico: Las terapias mucolíticas tradicionales, como la N-acetilcisteína, no se han demostrado útiles. En los últimos años se ha comercializado la DN-asa recombinante humana, fármaco que reduce la viscoelasticidad del esputo al hidrolizar el DNA extracelular liberado por los polimorfonucleares y las bacterias, la mayoría de los estudios sugieren que puede ser útil en algunos pacientes con afectación pulmonar moderada, enlenteciendo el deterioro de la función pulmonar. El suero salino hipertónico al 7% inhalado, para crear un ambiente hiperosmolar y aumentar el líquido pericelular, es una alternativa que se emplea cada vez con mayor frecuencia.

4) Fármacos antiinflamatorios

La terapia antiinflamatoria debería ser teóricamente útil en prevenir el deterioro de la función pulmonar ya que las vías aéreas presentan una gran inflamación como respuesta a la infección bacteriana persistente. Los corticoides orales se han demostrado útiles pero su uso no se contempla en la actualidad debido a sus efectos secundarios indeseables y su utilidad por vía inhalada está en estudio. El ibuprofeno ha sido también utilizado y en los últimos años. Se ha demostrado la eficacia de la azitromicina, y de fármacos, como las estatinas y el metotrexate, en la reducción del número e intensidad de las exacerbaciones respiratorias.

5) Fisioterapia respiratoria

Tiene como objetivo limpiar las vías respiratorias de secreciones viscosas y espesas que contienen

altas concentraciones de bacterias, citocinas y productos bacterianos. 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 existiendo estudios concluyentes sobre qué sistema es más eficaz. Se debe comenzar lo más precozmente posible aunque la afectación pulmonar sea leve y es fundamental concienciar al paciente y familia para que se convierta en hábito de vida. El ejercicio físico desempeña un papel primordial, favorece la limpieza de las vías aéreas, mejora los parámetros cardiovasculares y proporciona bienestar psicológico.

Manejo de la afectación digestiva

1) Suplementación enzimática

La IP requiere suplementación enzimática para conseguir las mínimas pérdidas fecales de grasas, vitaminas, proteínas y ácidos biliares, mejorando así la digestión y la absorción de alimentos y vitaminas liposolubles. Deben administrarse extractos pancreáticos gastroprotegidos que evitan la inactivación de las enzimas por la secreción clorhidropéptica del estómago, siendo preciso conseguir la dosificación adecuada, sin olvidar la importancia que tiene tomarlos en el momento y forma adecuados.

El Comité de Consenso de la Fundación Americana de FQ indicó las siguientes recomendaciones para la administración de enzimas pancreáticos:

- 500-2.500 unidades de lipasa /kg de peso y comida o
- < 10.000 unidades de lipasa por / kg de peso y día o
- < 4.000 unidades de lipasa por gramo de grasa de la dieta.

Se recomienda que con los aperitivos o snacks se administre la mitad de la dosis calculada para las comidas principales. En cualquier caso, la dosificación debe ajustarse siempre de forma individualizada en cada paciente, según el grado de esteatorrea y según la ingesta alimentaria y nunca debe sobrepasarse la dosis de 10.000 unidades de lipasa/kg/día. Una dosificación adecuada permite una dieta sin restricciones, variada y con el aporte energético necesario para cubrir todas las necesidades del paciente. En caso

de no conseguir controlar la esteatorrea puede ser necesario recurrir a estrategias adicionales para disminuir la acidez gástrica o aumentar la alcalinización duodenal o actuar sobre las sales biliares. Además, dado que la esteatorrea puede producir un déficit de vitaminas liposolubles se deben administrar éstas, fundamentalmente A (5.000-10.000 U /día), D (400-800 U /día) y E (50-200 U /día), siendo menores las necesidades de vitamina K, salvo en los casos de colestasis, infecciones y toma frecuente de antibióticos. La dosificación, no obstante, debe adecuarse individualmente de acuerdo a los niveles séricos de cada vitamina.

2) Otras medidas

La enfermedad hepática es tratada habitualmente con ácido ursodeoxicólico para fluidificar la bilis y evitar, o al menos enlentecer, la progresión a cirrosis. Las complicaciones derivadas de la hipertensión portal se tratarán según los procedimientos habituales y el trasplante se indicará cuando exista una insuficiencia hepática terminal. La prevención del SOID se basa fundamentalmente en optimizar la suplementación enzimática y regular el hábito intestinal y en caso de producirse, en la utilización de soluciones de lavado con polietilenglicol.

3) Tratamiento nutricional

Mantener un estado nutricional adecuado es pilar fundamental del tratamiento 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 y asegurando una ingesta adecuada para lograr un balance positivo de energía en todo momento, tanto en los períodos de remisión como en las exacerbaciones.

En los pacientes con FQ existen múltiples causas que favorecen un balance energético negativo: factores genéticos, ingesta disminuida, pérdidas aumentadas, aumento del gasto energético, inflamación tisular mantenida e infección crónica con exacerbaciones frecuentes. Muchos tienen un adecuado estado nutricional que se va deteriorando lentamente de forma poco evidente, ya que es frecuente que durante las sucesi-

vas exacerbaciones infecciosas haya períodos cortos, pero repetidos, de ingestas deficitarias que coincidan además con un gasto energético particularmente elevado y por ello resulta fundamental ser conscientes de esta situación y prestar especial atención a la recuperación nutricional durante y después de las reagudizaciones. Lo deseable es que el niño y el adulto puedan satisfacer sus necesidades nutricionales con una dieta normal, equilibrada, variada, agradable y adecuada para su edad y como suelen estar aumentadas es importante instruir a padres, cuidadores y pacientes 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.

En todos los casos, el aporte de calorías debe ser elevado, del 110 al 200% de las recomendaciones de ingesta diaria de las personas normales, con una distribución de macronutrientes aproximada en forma de 15-20% de la energía recomendada como proteínas, 40-48% como carbohidratos y 30-35% como grasa. Se debe evitar las restricciones de grasas que hacen la dieta menos calórica y menos agradable y la tendencia actual es ofrecer dietas con aportes elevados que aumentan la cantidad de calorías, mejoran el sabor de los menús y aportan triglicéridos de cadena larga y ácidos grasos esenciales.

Un grupo de expertos, a petición de la Fundación Americana de FQ, clasificó a los pacientes en cinco categorías según sus necesidades de aporte nutricional y propuso líneas de actuación concretas para cada grupo.

Suplementos nutricionales: Las indicaciones para su empleo precisan una valoración individual de cada paciente. En general, pueden estar indicados cuando sea necesario conseguir mayores aportes calóricos que los que el paciente es capaz de ingerir con la alimentación natural. Los suplementos líquidos suelen aportar de 1 a 2 calorías por ml, lo que permite proporcionar en un pequeño volumen muchas calorías. Existen también presentaciones sólidas en forma de barras con buen sabor y de gran densidad energética. Los suplementos deben valorarse en pacientes con infecciones frecuentes, cuando hay insuficiencia respiratoria, en los fracasos del desarrollo con percentiles inferiores al P15 y en los casos de nutrición

deficiente con disminución de la velocidad de crecimiento. Deben indicarse de forma individualizada, administrándolos dos o tres veces al día por boca o en forma de nutrición enteral nocturna por sonda nasogástrica o a través de gastrostomía cuando se prevea que la suplementación va a ser necesaria durante largo tiempo. Una pauta orientativa puede ser: para niños de 1 a 3 años de 200 a 400 calorías al día; de 3 a 8 años de 400 a 800 calorías al día y de 8 años en adelante de 400 a 1.000 calorías al día. La utilización de suplementos es una práctica habitual y existen numerosos preparados comerciales que pueden usarse tanto en niños como en adultos.

Nuevas estrategias terapéuticas

En los últimos años se trabaja en nuevos antibióticos inhalados, enzimas pancreáticas y se encuentran en fase de estudio nuevas alternativas como el tratamiento génico con la incorporación de genes que permitan la síntesis de un CFTR funcional, el tratamiento molecular diseñado específicamente según el tipo de mutación o tratamientos con sustancias para aumentar el rendimiento de los otros transportadores de iones. La inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI, por sus siglas en inglés) suele indicarse para revertir la infertilidad en hombres con FQ.

BIBLIOGRAFÍA

1. BalfourLynn IM. Cystic fibrosis papers of the year 2007. *J R Soc Med* 2008; 101: suppl 1: S10-4.
2. Castellani C, Cuppens H, Macek JrM, et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *Journal of Cystic Fibrosis* 2008; 7: 179-96.
3. Donaldson SH. Hydrator Therapies for Cystic Fibrosis Lung Disease. *Pediatric Pulmonology* 2008; 43: S18-S23.
4. Flume PA. A Role for Aerosolized Antibiotics. *Pediatric Pulmonology* 2008; 43: S29-S34.
5. Garber E, Desai M, Zhou J et al. and the CF Infection Control Study Consortium. Barriers to Adherence to Cystic Fibrosis Infection Control Guidelines. *Pediatric Pulmonology* 2008; 43: 900-7.
6. Gooding I, Westaby D. Gastrointestinal diseases in CF. In: Margaret Hodson, Duncan Geddes, Andrew Bush (eds). *Textbook of Cystic Fibrosis*, 3th ed: London, Hodder Arnold; 2007: 209-24.



7. Mishra A, Greaves R, Smith K et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis by Sweat Testing: AgeSpecific Reference Intervals. *J Pediatr* 2008; 153: 758-63.
8. Strausbaugh SD, Davis PB. Cystic Fibrosis: A Review of Epidemiology and Pathobiology. *Clin Chest Me* 2007; 28: 279-88.
9. Starling VA, Stark LJ, Robinson KA et al. Evidence-based practice recommendations for nutrition related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: Results of systematic review- *J Am Diet Assoc* 2008; 108: 832-9.
10. Watson H, Bilton D, Truby H. A Randomized Controlled Trial of a New Behavioral HomeBased Nutrition Education Program, "Eat Well with CF," in Adults with Cystic Fibrosis. *J Am Diet Assoc.* 2008; 108: 847-852.

