GUÍA PRÁCTICA PARA EL DESARROLLO DE UNA UNIDAD MULTIDISCIPLINAR DE FIBROSIS QUÍSTICA

Coordinador
Dr. JOSÉ PABLO SUÁREZ LLANOS

Patrocinado por
FRESENIUS KABI
caring for life

Con el aval científico de
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NUTRICIÓN CLÍNICA Y METABOLISMO
SENPE

GUÍA PRÁCTICA PARA EL DESARROLLO DE UNA UNIDAD MULTIDISCIPLINAR DE FIBROSIS QUÍSTICA

Coordinador
Dr. JOSÉ PABLO SUÁREZ LLANOS

PATROCINADO POR:

FRESENIUS KABI
caring for life

DIRECCIÓN EDITORIAL:

Profármaco.2

Avda. República Argentina, 165, pral. 1.ª
08023 Barcelona

DL B 18.181-2020
ISBN: 978-84-88116-83-3

ÍNDICE

Prólogo 5
Dr. José Pablo Suárez Llanos

1 Importancia y requisitos de una unidad de fibrosis quística 7
Dr. Enrique Salcedo Lobato y Dra. Mª Carmen Luna Paredes

2 Diagnóstico bioquímico y análisis genético de la fibrosis quística 29
Dr. Francisco Martínez Bugallo

3 Afectación pulmonar en el paciente con fibrosis quística 47
Dra. Ainhoa Gómez Bonilla, Dra. Beatriz Gómez Crespo
y Dra. Leire Serrano Fernández

4 Fibrosis quística desde la infancia 71
Dra. Rosa Ana Muñoz Codoceo

5 Afectación nutricional en el paciente con fibrosis quística 87
Raquel Lorite Cuenca

6 Manejo no dietético de la desnutrición.
Diabetes relacionada con la fibrosis quística 99
Dr. José Pablo Suárez Llanos y Dra. Laura Medina González

7 Afectación digestiva en el paciente con fibrosis quística 115
Dr. Miguel Ángel Martínez Olmos y Dra. Esther Molina Pérez

8 Hospitalización a domicilio en la fibrosis quística 133
Dr. Miguel A. Ponce González

9 Farmacología y su dispensación en el paciente con fibrosis quística 149
Dra. Cristina Vázquez López y Dra. Guadalupe Piñeiro Corrales

10 Rehabilitación en el paciente con fibrosis quística 167
Dr. Juan Ignacio Reoyo Díez y Dra. Maria Begoña Zaldibar Barinaga

11 Manejo psicosocial del paciente con fibrosis quística 179
María Rita Mondragón Vicente

PRÓLOGO

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad genética habitualmente diagnosticada en edad pediátrica y con graves consecuencias clínicas, que suponen un importante deterioro en la calidad de vida, con repercusiones en el desarrollo físico, psicológico y social de estos pacientes.

Gracias a los avances en las técnicas diagnósticas y terapéuticas, hasta hace poco tan solo paliativas, la esperanza de vida de los pacientes ha progresado desde no llegar a la tercera década de vida a finales del siglo pasado, hasta alcanzar la cuarentena o cincuentena actualmente.

Los nuevos fármacos moduladores del canal CFTR han conseguido además estabilizar aún más a estos pacientes, por lo que el número de pacientes con la enfermedad que se manejan en los centros hospitalarios está aumentando de manera importante. Lo que era una enfermedad supervisada casi únicamente por pediatras, actualmente precisa de un abordaje multidisciplinar de otras especialidades médicas de adultos, enfermeros, psicólogos, fisioterapeutas, trabajadores sociales o farmacéuticos que no estaban acostumbrados a lidiar con una patología tan peculiar y dinámica, tanto por las variaciones clínicas frecuentes que se producen, como por la andadura de estos pacientes por diferentes etapas en su ciclo vital.

Como consecuencia de ello, los especialistas implicados desarrollamos habitualmente un vínculo no sólo clínico, sino también afectivo con los pacientes con FQ, obligándonos a buscar todas las herramientas posibles para la mejora física y psicosocial de los mismos. Así, se han comenzado a crear en España unidades multidisciplinares de FQ en centros hospitalarios de tercer nivel, similares a las que se han formado en los últimos años para otras enfermedades con muchas necesidades, como por ejemplo la esclerosis lateral amiotrófica.

La comunicación permanente entre los distintos especialistas clínicos que supervisan la enfermedad es condición *sine qua non* para la adecuada valoración y atención a los pacientes con FQ, ya que cada uno por separado puede detectar nuevos aspectos clínicos o vitales que pueden impactar en el día a día de dichos pacientes, y que por tanto deben ser conocidos por todos. La única manera de que esto ocurra es con la creación de las unidades multidisciplinares de FQ.

La redacción de este libro cuenta con dos objetivos principales: por un lado, fomentar u orientar a la formación de dichas unidades de FQ, y por otro, ser una GUÍA PRÁCTICA para el manejo de estos pacientes por parte de los diferentes especialistas clínicos implicados, aportando esquemas o algoritmos de diagnóstico, seguimiento y/o tratamiento.

Actualmente supone un reto para los profesionales que manejamos esta compleja enfermedad encontrar los recursos estructurales y de personal necesarios. Ambos son esenciales en el abordaje de situaciones críticas características de estos pacientes, como son la transición pediatría-especialidades de adultos, los ingresos hospitalarios, o la decisión de incluir al paciente en lista de espera de trasplante pulmonar.

Los pacientes con FQ nos necesitan, y necesitan que les demos cariño, respuestas y, sobre todo, confianza. Tanto ellos como sus cuidadores son habitualmente un ejemplo de sufrimiento y superación para todos nosotros, por lo que merecen el mayor de nuestros esfuerzos y compromiso. Por este motivo, todas las personas implicadas en el desarrollo de esta guía nos sentimos muy orgullosos de aportar nuestro granito de arena en pro de dichos objetivos.

En este sentido, quiero agradecer al área de Nutrición de Fresenius Kabi España, S.A. la escucha de nuestras necesidades y anhelos, así como su dedicación para poner todos los medios disponibles y necesarios para el desarrollo de este proyecto.

Pero, sobre todo, dar las gracias a nuestros pacientes con FQ, por las enseñanzas que nos proporcionan en el día a día. Esperamos que este tipo de iniciativa nos ayude a estar a su altura.

Dr. José Pablo Suárez Llanos

1

IMPORTANCIA Y REQUISITOS DE UNA UNIDAD DE FIBROSIS QUÍSTICA

Dr. Enrique Salcedo Lobato y Dra. Mª Carmen Luna Paredes
Unidad Multidisciplinar de Fibrosis Quística
Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid)

Introducción y características generales de una unidad de fibrosis quística

La fibrosis quística (FQ) es un trastorno hereditario multisistémico monogénico de herencia autosómica recesiva, y se considera la enfermedad genética más frecuente que limita la esperanza de vida en la raza blanca. El gen afectado codifica la proteína reguladora de la conducción transmembrana de cloro (CFTR, de sus siglas en inglés *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*) de las células epiteliales. La proteína CFTR es un canal iónico que regula el movimiento de agua y sal a través de las membranas celulares de todas las células epiteliales del organismo (tracto respiratorio, tracto gastrointestinal, conductos pancreáticos y biliares, vasos deferentes, glándulas sudoríparas), lo que condiciona una afectación multisistémica.

Desde su descripción inicial en los años 30, la FQ tradicionalmente había sido considerada una enfermedad infantil, a cargo de gastroenterólogos y neumólogos pediátricos, pues la vida de los pacientes afectos se limitaba a la infancia. Sin embargo, la esperanza de vida ha aumentado progresivamente hasta alcanzar en la actualidad los 45-50 años en países desarrollados. Esto se ha producido por múltiples avances en el manejo de la enfermedad, comenzando con el uso de enzimas pancreáticos exógenos para

solucionar la malabsorción, junto con los numerosos tratamientos introducidos en el manejo terapéutico de las infecciones respiratorias (antimicrobianos sistémicos e inhalados, mucolíticos...) que han frenado la progresión de la enfermedad pulmonar. También la experiencia y los resultados de los pacientes sometidos a trasplante pulmonar son cada vez más favorables. En el último lustro, además, han comenzado a utilizarse fármacos correctores y potenciadores del CFTR que han demostrado eficacia variable, con nuevas moléculas ya en estudio, lo que genera una expectativa de futuro esperanzador.

Entre los factores responsables del mejor pronóstico vital de los pacientes con FQ destacan dos intervenciones estratégicas de salud pública. La primera es la implantación del cribado neonatal, cada vez más extendido en todo el mundo, que permite un diagnóstico precoz y, por lo tanto, iniciar medidas terapéuticas desde los primeros días de vida, lo que se ha demostrado eficaz en la evolución de estos pacientes[1]. La otra intervención es la creación de Unidades Multidisciplinares de Fibrosis Quística (UMFQ), que promueven un enfoque multidisciplinar e integral de la enfermedad. Los pacientes que siguen controles periódicos en estas unidades han demostrado tener un mejor pronóstico en morbilidad y supervivencia respecto a los que son seguidos en otros centros no especializados[2].

Características generales de las unidades multidisciplinares de fibrosis quística

La complejidad de esta enfermedad, la afectación de distintos sistemas, el número creciente de pacientes diagnosticados y el aumento de supervivencia han conducido a la creación de las UMFQ. En ellas se lleva a cabo un enfoque integral de la enfermedad, controlado por profesionales con experiencia en su manejo y con recursos suficientes para diagnosticar y tratar todas las complicaciones asociadas a la FQ. La comunicación entre los distintos profesionales que la integran ha de ser fluida, fomentando las reuniones periódicas y la creación de protocolos de actuación consensuados. El equipo de estas unidades también debe ser capaz de producir publicaciones científicas y participar en estudios clínicos propios o multicéntricos que ayuden a mejorar el conocimiento de la enfermedad. Los integrantes de las UMFQ deben estar adecuadamente preparados y cualificados, preferentemente acreditados por las autoridades sanitarias.

Tienen la responsabilidad de actualizar sus conocimientos y habilidades en el manejo de la enfermedad, siendo proactivos con los nuevos descubrimientos sobre la misma.

Las sociedades científicas, entre las que destacan la Sociedad Europea de Fibrosis Quística (ECFS) y la Fundación de Fibrosis Quística de Norteamérica (CFF), han difundido en los últimos años distintas publicaciones donde se establecen recomendaciones y guías de práctica clínica para el seguimiento de los pacientes con FQ[3-5], así como los estándares de calidad y las características que deben reunir estas unidades multidisciplinares especializadas[6-7]. Las UMFQ deben poseer los recursos adecuados, tanto en personal cualificado como en recursos materiales e infraestructura, que permita proporcionar a los pacientes un abordaje integral de su enfermedad. Esto incluye el uso de los métodos diagnósticos necesarios y todos los cuidados recomendados por estas sociedades en el manejo de la enfermedad, asegurando una prestación de servicios con seguridad, coste-efectividad y alta calidad.

La estructura y las características de estas UMFQ están muy bien establecidas en el Reino Unido y los EE.UU., con algunas unidades de organización modélica[8]. En la vida real existen unidades y centros especializados en la atención de estos pacientes que no reúnen todos los requisitos recomendados por estas sociedades. Cuando estas características ideales no estén disponibles, es importante priorizar la instauración de las mejoras que permitan lograr cumplir con estos estándares de calidad, como objetivo a corto-medio plazo. La dirección del centro debe facilitar su consecución facilitando el soporte adecuado en personal y material. Sin los recursos necesarios, la UMFQ estará en riesgo de no poder proporcionar los cuidados coordinados y de calidad, lo que influirá negativamente en el pronóstico de los pacientes[9].

Para poder mantener un nivel de experiencia apropiado, las UMFQ deben atender a un mínimo de 100 pacientes, pediátricos o adultos, o al menos 50 en caso de dispersión geográfica o baja prevalencia[7]. Aquellos centros con menor número de pacientes deben estar vinculados a una UMFQ compleja con la suficiente experiencia y recursos. Esto puede permitir, en determinadas situaciones, efectuar revisiones clínicas, realizar pruebas complementarias y administrar tratamientos en estos centros locales, siguiendo las recomendaciones de los profesionales de la unidad de referencia y con posibilidad de consulta inmediata y supervisión directa. Se recomienda que el paciente acuda para una valoración en la UMFQ al menos 2 veces al año.

Aunque, probablemente, lo ideal es una unidad integral que atienda a pacientes de todas las edades, en muchos casos están separadas las UMFQ de pacientes pediátricos y de adultos. Ambas comparten la mayoría de las características y los recursos para cumplir con su cometido que se exponen en este capítulo. Sin embargo, la edad condiciona bastantes aspectos del manejo de la enfermedad, lo que conlleva que tengan algunas peculiaridades que las distinguen.

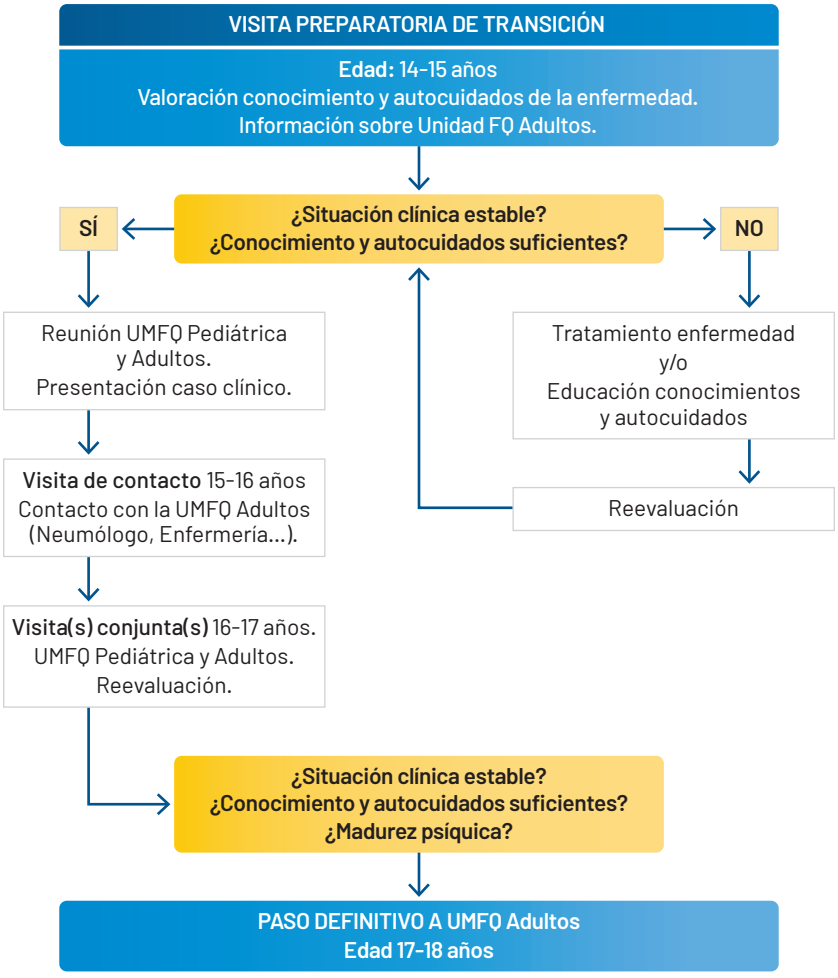
Unidad Multidisciplinar de Fibrosis Quística pediátrica

El objetivo principal de los equipos pediátricos es prevenir la progresión de la enfermedad pulmonar y garantizar un correcto crecimiento y desarrollo, lo que hace que tenga especial protagonismo un buen control digestivo y nutricional. Aunque la afectación respiratoria es considerable en algunos casos, la necesidad de trasplante pulmonar en la infancia es excepcional.

Los miembros de la UMFQ pediátrica son los que informan habitualmente del diagnóstico de FQ, bien tras sospecha clínica o, cada vez más frecuentemente en los últimos años, mediante cribado neonatal. En este último caso, el diagnóstico se efectúa en pacientes asintomáticos o con mínima afectación, con un protocolo de manejo orientado a la prevención[10]. Habitualmente, éstos alcanzan un diagnóstico de certeza tras el estudio genético y un valor de cloro elevado en el test de sudor. Especial consideración supone la información de mutaciones de pronóstico incierto, incluso situaciones en las que tras los estudios pertinentes no se llega a un diagnóstico concluyente (CFSPID, *Cystic Fibrosis Screening Positive, Inconclusive Diagnosis*). En estas situaciones de incertidumbre se genera un importante estrés emocional a la familia, incluyendo alteraciones en la relación padres/hijo.

La transición a especialistas de adultos se da habitualmente entre los 16-19 años, lo que se debe comunicar con la suficiente antelación tanto al adolescente como a sus familiares. Se recomienda que conozcan al equipo de especialistas de adultos en varias ocasiones antes del paso definitivo, informándose de los cambios. Para una transición exitosa es imprescindible una buena comunicación entre ambos equipos, que comenzará antes del mismo proceso de transición, idealmente en UMFQ que incluyan pacientes pediátricos y adultos. En unidades separadas se establecerán protocolos consensuados y reuniones periódicas entre ambas unidades, incluyendo la presentación de casos de adolescentes para la toma de decisiones clínicas de modo conjunto. En la **FIGURA 1-1** se muestra el algoritmo de transición entre la unidad de FQ pediátrica y la de adultos.

Figura 1-1 Algoritmo de transición entre la unidad de FQ pediátrica y la de adultos



Unidad Multidisciplinar de Fibrosis Quística de adultos

Los pediatras no están entrenados en manejo de pacientes adultos, no sólo desde el punto de vista médico, sino también el emocional y social. Los especialistas de las UMFQ de adultos atienden pacientes con enfermedad pulmonar más avanzada, con mayor prevalencia de infecciones por gérmenes multirresistentes y de complicaciones respiratorias, como neumotórax o hemoptisis. En casos avanzados son los que valoran

si el paciente es candidato a trasplante pulmonar. También son más frecuentes las manifestaciones clínicas de afectación de otros sistemas (diabetes, hepatopatía, osteoporosis, problemas renales, etc.), con frecuentes interconsultas a otras especialidades clínicas. Además, están acostumbrados a plantear los problemas de salud sexual y fertilidad, informan de los riesgos potenciales del embarazo en la paciente con FQ y se encargan del seguimiento no obstétrico de las embarazadas.

Composición del grupo de fibrosis quística y funciones de cada uno

Las Unidades de FQ idealmente deben ser capaces de atender a los pacientes durante todo el proceso de la enfermedad, desde el momento del diagnóstico hasta todos los cuidados relacionados con las complicaciones relacionadas con la misma. Esto supone la implicación en grado variable de un número considerable de especialistas clínicos y otros profesionales de salud (TABLA 1-1). La continuidad en el seguimiento se considera esencial, de manera que los pacientes deben estar asignados

Tabla 1-1 Componentes implicados en la unidad multidisciplinar de fibrosis quística

	Componentes principales de la UMFQ	Especialidades relacionadas
Medicina clínica	• NEUMOLOGÍA. • Digestivo. • Endocrinología-Nutrición. • Rehabilitación. • Psicología clínica.	• ORL. • Trasplante pulmonar. • Hepatología. • Endoscopia. • Cirugía torácica. • Cirugía digestiva. • Trasplante hepático. • Anestesia. • Alergología.
Otro personal sanitario	• Enfermería Unidad FQ. • Dietista. • Fisioterapeuta.	
Servicios centrales	• Microbiología. • Genética. • Farmacia.	• Radiología. • Análisis clínicos.
Otros	• Trabajo Social. • Gestor de base de datos.	• Asociaciones de pacientes.

nominalmente a un especialista, aunque en su evolución sean valorados por varios miembros del equipo.

En la FQ, la patología predominante es la respiratoria, y es la que supone una mayor incidencia en la morbimortalidad, por lo que el coordinador de la UMFQ habitualmente es un especialista en Neumología. El papel y las funciones del resto de componentes deben estar claramente definidos, así como la necesaria coordinación entre las distintas secciones de la unidad. El número de miembros de la UMFQ de cada especialidad es variable, aunque la *Cystic Fibrosis Trust* del Reino Unido da unas recomendaciones sobre los recursos de personal por especialidad, según el número de pacientes atendidos en la Unidad (TABLAS 1-2 Y 1-3). Además de los miembros principales de la UMFQ, los pacientes pueden ser remitidos para valoración por otras especialidades médicas o quirúrgicas. Aunque no estén integradas en la Unidad, deben contar con experiencia en las complicaciones de la enfermedad y tener comunicación estrecha con miembros de la UMFQ.

Neumología

El coordinador de la UMFQ habitualmente es un neumólogo, por la gran importancia que tiene la patología respiratoria en esta enfermedad. Debe

Tabla 1-2 Necesidad de personal en especialidades y porcentaje de tiempo dedicado según el número de pacientes en UMFQ pediátrica

	50 pacientes	150 pacientes	>250 pacientes
Neumólogo 1	0,5	1	1
Neumólogo 2	0,3	0,5	1
Neumólogo 3	–	–	0,5
Especialista en terapias respiratorias	0,8	1,5	2
Enfermera FQ	2	3	4
Fisioterapeuta	2	3	4
Dietista	0,5	1	1,5
Psicólogo clínico	0,5	1	1,5
Trabajador social	0,5	1	1
Farmacéutico	0,5	1	1
Administrativo	0,5	1	2
Gestor de base de datos	0,4	0,8	1

Adaptada de la *UK Cystic Fibrosis Trust*.

Tabla 1-3 Necesidad de personal en especialidades y porcentaje de tiempo dedicado según el número de pacientes en UMFQ de adultos

	50 pacientes	150 pacientes	>250 pacientes
Neumólogo 1	0,5	1	1
Neumólogo 2	0,3	0,5	1
Neumólogo 3	–	–	0,5
Neumólogo en formación	0,5	1	1
Enfermera FQ	2	3	5
Fisioterapeuta	2	4	6
Dietista	0,5	1	1,5
Psicólogo clínico	0,5	1	2
Trabajador social	0,5	1	1
Farmacéutico	0,5	1	1
Administrativo	0,5	1	2
Gestor de base de datos	0,4	0,8	1

Adaptada de la *UK Cystic Fibrosis Trust*.

dirigir al resto del equipo clínico y fomentar la formación y actualización de los miembros de la unidad, con asistencia a reuniones científicas, así como la participación en estudios clínicos. Debe decidir sobre las necesidades y prioridades de la UMFQ para conseguir una atención médica de calidad, solicitando los recursos necesarios a la dirección del centro.

Además, el especialista en Neumología es el principal referente clínico para el paciente y sus cuidadores. Sus funciones son conocer y ser capaz de diagnosticar y tratar las manifestaciones y complicaciones respiratorias de la enfermedad. En las visitas programadas puede detectar también posibles complicaciones no respiratorias y remitir al paciente para valoración por el especialista correspondiente. Debe tener una formación específica en FQ, con conocimientos suficientes sobre tratamientos inhalados y antibioterapia, así como para interpretar los resultados de las pruebas de microbiología, radiología y valoración de la función pulmonar. Para conseguir esta experiencia se recomienda que dedique al menos el 50% de su tiempo a actividades relacionadas con la FQ.

Digestivo

Aunque aparece relegado a un papel bastante secundario en algunas publicaciones, en opinión de los autores la intervención del especialista en aparato digestivo es especialmente relevante en el manejo de los

pacientes con FQ. La afectación del tracto digestivo es la segunda en importancia en la FQ, con numerosas manifestaciones clínicas[11], entre las que destaca la insuficiencia pancreática exocrina en el 80-90% de los pacientes. Además de la valoración de frecuentes problemas digestivos a esta edad, el digestivo pediátrico es el responsable del manejo de enzimas pancreáticos y suplementos de vitaminas y micronutrientes, así como del buen control del estado nutricional, junto con el dietista en las unidades que dispongan de él. Junto con el especialista en Endocrinología y Nutrición del adulto, tiene participación destacada en la elaboración de numerosas guías y publicaciones de esta enfermedad[12], por el papel tan determinante del estado nutricional en la evolución de la función pulmonar[13] y en la morbimortalidad.

También se interconsulta al hepatólogo en caso de hepatopatía asociada a la FQ, que aparece en aproximadamente 1/3 de los pacientes a lo largo de la evolución y supone la 3ª causa de mortalidad. En casos avanzados puede desembocar en cirrosis e hipertensión portal, y ser subsidiaria de trasplante hepático. En caso necesario, el endoscopista será el encargado de realizar una ligadura de varices esofágicas.

Endocrinología y Nutrición

La alteración del metabolismo de la glucosa y la diabetes asociada a FQ son una complicación frecuente y su identificación es crucial, por lo que se recomienda valoración anual con sobrecarga oral de glucosa a todos los pacientes desde los 10 años, o incluso antes. En pacientes adultos, el médico especialista en Endocrinología y Nutrición es el encargado del manejo nutricional integral del paciente con FQ, incluyendo el manejo de las deficiencias vitamínicas y la osteoporosis. En casos de enfermedad avanzada con afectación nutricional grave está indicado el uso de nutrición enteral a través de gastrostomía o, incluso, en algunos casos que ésta esté contraindicada, la nutrición parenteral domiciliaria[12].

Dietista

Por lo determinante del estado nutricional en el pronóstico de la enfermedad, se recomienda la inclusión en la UMFQ de al menos un dietista-nutricionista con interés especial y entrenamiento en la asistencia de personas con FQ. En España, su presencia en las unidades de FQ no es generalizada, realizando en muchas ocasiones su labor los médicos de

nutrición (digestivo infantil y endocrinólogo de adultos). Deben tener comunicación directa con el clínico responsable del paciente. Se encargan de la evaluación de la ingesta dietética y la posible malabsorción, así como de dar recomendaciones nutricionales a pacientes y sus cuidadores sobre macro y micronutrientes[14]. Se recomienda monitorizar el estado nutricional cada vez que se acuda a la consulta, realizando como mínimo una valoración nutricional completa al año.

Rehabilitador. Fisioterapeuta

En la UMFQ, idealmente, están integrados un especialista en Rehabilitación y un equipo de fisioterapeutas en estrecha colaboración. Su principal actuación es la fisioterapia respiratoria, fundamental en los cuidados de la enfermedad pulmonar. El médico rehabilitador realiza una valoración de las características del paciente, teniendo en cuenta factores como edad, grado de afectación pulmonar, o estado nutricional, para diseñar un programa de fisioterapia respiratoria adaptado a cada paciente. El fisioterapeuta se encarga de llevar a cabo este programa con el paciente, realizando directamente la técnica así como entrenando al paciente y/o a sus cuidadores para aprender a realizar fisioterapia respiratoria en el domicilio[15], lo que se recomienda hacer 2 veces al día. El papel de la fisioterapia en la FQ es inicialmente preventivo, por lo que se debe instaurar desde el diagnóstico en pacientes sin signos de enfermedad pulmonar. Es importante transmitir normas que ayuden a conseguir un buen hábito postural y movilidad torácica. El objetivo es mantener una adecuada aireación de todo el pulmón, logrando el aclaramiento y la movilización de secreciones respiratorias, lo que reduce el riesgo de infecciones respiratorias y retrasa la progresión de enfermedad pulmonar. En caso de exacerbaciones pulmonares que requieran ingreso hospitalario, debe haber disponibilidad para realizar fisioterapia durante el ingreso según las necesidades del paciente. Existen numerosas técnicas de fisioterapia respiratoria, sin evidencia de superioridad de unas técnicas sobre otras, por lo que se recomienda un tratamiento personalizado.

El médico rehabilitador también se encarga de dar recomendaciones sobre la práctica de ejercicio físico de modo regular, predominantemente aeróbico, que mejora el desarrollo del sistema musculoesquelético, incluyendo la salud ósea, y se asocia a una mejor función pulmonar. La rehabilitación física juega un papel fundamental en la preparación de los candidatos a trasplante pulmonar.

Psicólogos clínicos

Las alteraciones de salud mental son más frecuentes en los enfermos de FQ y sus padres que en la población general, sobre todo la ansiedad y la depresión[16]. Aparte de la obvia repercusión en su calidad de vida, pueden asociarse a un cumplimiento terapéutico subóptimo, con el consiguiente efecto negativo en su pronóstico.

Los psicólogos clínicos deben formar parte de las UMFQ, ya que tienen experiencia en trabajar con pacientes y sus familias para afrontar mejor las dificultades inherentes a una enfermedad crónica. Pueden necesitar valorar al paciente y a sus cuidadores tanto en consultas externas como durante el ingreso. En las reuniones periódicas de la Unidad deben estar presentes para conocer la situación clínica del paciente y orientar el mejor abordaje psicoemocional posible. También contactarán con centros de Salud Mental próximos al domicilio para facilitar las visitas en tratamientos prolongados o en trastornos más graves (por ej., depresión).

Microbiología

El papel de la microbiología es esencial para un manejo óptimo de las infecciones respiratorias, que se recogen en todas las visitas programadas a la Unidad y en las exacerbaciones respiratorias. El microbiólogo clínico de la UMFQ debe disponer de todas las técnicas de laboratorio necesarias para detectar adecuadamente los gérmenes causantes de las infecciones en las secreciones respiratorias en los pacientes con FQ, incluidos los poco habituales, y poder efectuarlas cumpliendo criterios de calidad acreditados[17]. Debe conocer las implicaciones que supone la presencia de modo repetido de algunos de estos gérmenes en los cultivos. La información transmitida a los clínicos ha de ser exhaustiva, e incluye muchas veces un extenso antibiograma por la elevada frecuencia de organismos multirresistentes. El apoyo de expertos en enfermedades infecciosas puede ayudar a seleccionar el régimen antibiótico en casos seleccionados.

Farmacia

El tratamiento de los pacientes con FQ requiere con frecuencia el uso de múltiples fármacos que se pueden administrar por vía oral, inhalada o intravenosa. Los efectos adversos y las interacciones entre ellos son comunes. El cometido del farmacéutico es promover el uso apropiado de los fármacos, facilitando el tratamiento más eficaz para cada paciente, monitorizando el cumplimiento terapéutico, vigilando las posibles

interacciones entre los distintos fármacos y sus posibles efectos adversos. En España, la medicación prescrita en el hospital a los pacientes con FQ se proporciona de modo gratuito en la Farmacia Hospitalaria, que es la responsable de la dispensación de fármacos. La disponibilidad de los tratamientos en farmacia debe estar garantizada, tanto para pacientes externos como ingresados, por los riesgos y complicaciones asociadas al incumplimiento terapéutico. Puede ser necesaria la preparación de fórmulas magistrales para tratamientos orales en Pediatría, así como la preparación de tratamientos antibióticos no comercializados para nebulización en casos de multirresistencias. Hay que considerar el elevado coste que supone para el sistema público de salud, sobre todo con los nuevos fármacos correctores/potenciadores.

Trabajador social

El trabajador social asesora sobre los servicios públicos y derechos disponibles de los que el paciente se puede beneficiar por sufrir esta enfermedad crónica. Éstos dependen de distintos factores, tales como edad del paciente, nivel económico, soporte familiar y estado de salud del paciente. La carga de trabajo cotidiana de la enfermedad no es despreciable, con fisioterapia varias veces al día, tratamientos inhalados y medicación oral. Se incluyen reducciones de jornada laboral a los cuidadores, remuneradas o no, así como bajas laborales, incapacidades y ayudas a la dependencia en casos de enfermedad avanzada. También podrá facilitar el contacto con entidades privadas, asociaciones de pacientes, centros educativos, etc., que puedan contribuir en el soporte de la carga de la enfermedad.

Genética

La genética ha ganado una importancia primordial, pues es fundamental para el diagnóstico, nos orienta sobre el pronóstico de la enfermedad y puede condicionar el manejo terapéutico en medicaciones seleccionadas para distintas mutaciones. Habitualmente se utilizan paneles genéticos que detectan un número determinado de las mutaciones más frecuentes en la población. Este panel se considera suficiente si detecta al menos un alelo alterado en el 96% de la población local, con lo que se llega al diagnóstico de certeza en la mayoría de los casos[18]. Sin embargo, hay casos con alta sospecha de FQ o diagnóstico dudoso en los que no se detectan 2 mutaciones patogénicas conocidas por estas técnicas, lo que supone un reto para el genetista. En esta situación tiene que ampliar la búsqueda de mutaciones con paneles extendidos o realizando una cuidadosa

secuenciación del gen, en la que no se queden sin diagnosticar alteraciones génicas complejas. La interpretación de estos resultados puede ser muy compleja, pues están descritas hasta la fecha más de 2.000 mutaciones, algunas no patogénicas y otras de significado clínico incierto.

El genetista clínico identificará a los familiares de los pacientes portadores de mutaciones del gen CFTR y asesorará a los padres y a estos familiares sobre consejo genético y las opciones de reproducción asistida para evitar la transmisión de la enfermedad. En coordinación con el gestor de base de datos de la UMFQ, compartirá el hallazgo de estas mutaciones con los registros internacionales (ECFS).

Gestor de base de datos

Como en la mayoría de las enfermedades consideradas raras, la recogida de datos en la FQ se considera clave en la progresión de conocimientos sobre la epidemiología y el pronóstico de la enfermedad. Los centros donde se trata a pacientes con FQ son responsables de la recogida de datos para los registros nacionales e internacionales (Registro Europeo de la ECFS). Debe hacerse de modo anónimo, cumpliendo las normas de la ley de protección de datos del paciente. El análisis de estos datos puede conducir a certificar la calidad de las UMFQ y sirve para comparar pronósticos entre los distintos centros y países, lo que puede ayudar a decidir cambios estratégicos e intervenciones, tanto en los centros como en las políticas de salud. La recogida de datos, extendida tanto geográficamente como en número de pacientes, es especialmente útil para conocer situaciones clínicas de pacientes con mutaciones poco usuales.

En la mayoría de las unidades de España, este cometido lo realizan los propios clínicos. En las UMFQ con elevado número de pacientes, esta tarea supone una importante carga de trabajo, por lo que debería encomendarse a algún miembro de la unidad con labores administrativas o liberado de carga asistencial.

Otros especialistas

La afectación multisistémica de la enfermedad y la presencia de complicaciones hacen que las interconsultas con otros especialistas o unidades sean frecuentes. Es importante que también tengan experiencia en FQ, pues deben hacer una valoración orientada a las manifestaciones clínicas asociadas a esta enfermedad y una búsqueda activa de sus complicaciones. Las principales especialidades relacionadas con las UMFQ son:

Otorrinolaringología. La vía aérea superior también está afectada en forma de sinusitis crónica y poliposis, que pueden aparecer en la infancia. Su correcto tratamiento puede mejorar la evolución de la enfermedad pulmonar.

Trasplante pulmonar. En muchos casos de enfermedad pulmonar avanzada, el único tratamiento que puede mejorar el pronóstico es el trasplante pulmonar. Los pacientes en esta situación deben ser remitidos a la Unidad de Trasplante Pulmonar, que valorará la idoneidad del paciente por la complejidad de este tratamiento. Lo ideal es que ambas unidades estén en el mismo centro, por la necesaria relación y comunicación estrecha entre ambas. En caso afirmativo, el paciente debe seguir una preparación encaminada a mejorar las posibilidades de éxito, siguiendo las indicaciones de la Unidad de Trasplante Pulmonar. Una vez realizado el trasplante, el seguimiento se puede realizar en la UMFQ, con contacto estrecho con la Unidad de Trasplante.

Radiología. La adecuada interpretación de las técnicas de imagen por radiólogos con experiencia en pacientes con FQ es fundamental. Estas pruebas son habituales en el seguimiento de la enfermedad pulmonar, sobre todo la TAC torácica. También participan en la valoración de la hepatopatía (eco-Doppler abdominal +/– elastografía), y en distintas patologías digestivas (colelitiasis, pancreatitis, síndrome de obstrucción de intestino distal-SOID…).

Cirugía torácica y Cirugía general. La intervención de un cirujano torácico puede ser necesaria en distintas complicaciones pulmonares, como el neumotórax. Los cirujanos digestivos pediátricos son imprescindibles en el manejo del íleo meconial del recién nacido. En pacientes de cualquier edad existen complicaciones digestivas subsidiarias de intervenciones quirúrgicas (colelitiasis, SOID, etc.).

Trasplante hepático. La hepatopatía es la 3ª causa de muerte en la FQ. En caso de hipertensión portal con cirrosis puede valorarse el trasplante hepático, y si no hay contraindicación debe remitirse el paciente a una unidad especializada. En caso de enfermedad pulmonar avanzada se considerará el doble trasplante, pulmonar y hepático.

Obstetricia y Ginecología. Los embarazos en mujeres con FQ se consideran de alto riesgo por el riesgo potencial de complicaciones pulmonares y nutricionales, por lo que deben ser seguidos por obstetras con experiencia en embarazos complicados y en continua comunicación con la UMFQ.

Anestesia. Los anestesistas que realizan la anestesia o sedación en pacientes con FQ para procedimientos quirúrgicos u otras exploraciones deben conocer el mayor riesgo de complicaciones, sobre todo respiratorias.

Reumatología. Las artralgias son frecuentes en pacientes adultos con FQ, y son tratadas habitualmente con analgésicos no esteroideos. Un reumatólogo con experiencia debe valorar tratar con esteroides u otros fármacos los casos refractarios.

Alergología. Los pacientes con FQ pueden desarrollar alergias a antibióticos, sobre todo betalactámicos, que complican el tratamiento de ciertas infecciones o incluso pueden provocar una reacción adversa grave. La realización de un protocolo de desensibilización guiado por un alergólogo experimentado puede ayudar a solucionar esta limitación.

Papel de personal de enfermería específico en la Unidad

La enfermería especialista en FQ merece un capítulo aparte por la gran relevancia de su papel en la UMFQ, proporcionando una atención directa y cercana a los pacientes y sus familias que facilita el cumplimiento terapéutico de la enfermedad. Además de los numerosos cuidados necesarios de la enfermedad, se encarga de la educación, asesoramiento y soporte psicosocial del paciente y sus cuidadores, y actúa de nexo entre éstos, Atención Primaria, organismos públicos, asociaciones de pacientes y el hospital. La adecuada formación y experiencia de la enfermería es crucial, por la complejidad de la enfermedad y las numerosas técnicas y tratamientos que debe conocer[19]. El personal de enfermería necesario en cada unidad depende del número de pacientes que se atiendan.

A lo largo de la evolución de la enfermedad, los pacientes recibirán un número considerable de tratamientos de distintas características, que la enfermería de FQ debe conocer y adiestrar en ellos a pacientes y cuidadores. La necesidad de tratamiento continuado ha conseguido la administración en domicilio de terapias complejas habitualmente administradas en hospital, que incluyen tratamiento antibiótico intravenoso, ventilación no invasiva y nutrición enteral por sonda nasogástrica o gastrostomía. El éxito en la enseñanza de estos tratamientos asegura que su administración sea eficaz y se asocia con un mejor cumplimiento terapéutico y pronóstico.

La enfermería de la UMFQ participa de modo activo en todo el proceso del seguimiento del paciente con FQ, desde el diagnóstico hasta el trasplante pulmonar o incluso el final de la vida.

Diagnóstico. En muchas unidades es la encargada de informar telefónicamente del resultado alterado del cribado neonatal a la familia y concertar una cita precoz para realizar el test del sudor. En caso de un resultado de cloro elevado en sudor, realizado por cribado neonatal o sospecha clínica, está presente en la información del diagnóstico con el médico responsable de la Unidad. Desde ese momento informa a la familia de la posibilidad de contactar con la Unidad mediante llamada telefónica o correo electrónico.

Infancia. En las revisiones programadas se intentará dar respuesta a las posibles dudas sobre el manejo cotidiano de la enfermedad en el domicilio, con especial atención a posibles problemas en la etapa de escolarización. El contacto de la enfermería con los centros educativos, proporcionando la información adecuada, suele facilitar el cumplimiento del tratamiento en el horario escolar. En consulta hacen medidas de antropometría, registro de pulsioximetría, recogida de muestras de secreciones respiratorias, y a veces también son las encargadas de realizar las pruebas de función pulmonar. Cuando sea pautado, se encargarán del adiestramiento en la terapia inhalada (manejo y limpieza de los diferentes aparatos, secuencia en la administración de medicaciones), con repaso periódico de estas técnicas. Realizarán una labor de educación continuada, tanto en el cumplimiento del tratamiento como en medidas higiénicas y preventivas (mascarilla y guantes en el entorno hospitalario). También supervisarán el cumplimiento de medicación oral (enzimas pancreáticas, vitaminas, etc.).

Transición de equipo pediátrico a cuidados del adulto. La preparación para la transición debe comenzar en la adolescencia, informando previamente al paciente y sus cuidadores, y educando al paciente en la asunción progresiva de la responsabilidad sobre los cuidados de su enfermedad. La enfermería está directamente implicada en esta tarea, que precisa estrecha colaboración entre ambos equipos.

Edad adulta. La estructura de su cometido es similar en pacientes adultos, asesorando al paciente en la capacidad de cumplir con el tratamiento, a la vez que la asistencia a centros educativos superiores o integración en el mercado laboral. También participan en consejos sobre salud reproductiva y el buen control del embarazo en las mujeres con FQ. La enfermedad pulmonar avanza progresivamente y aparecen con frecuencia complicaciones no respiratorias. La enfermería de la UMFQ proporciona el soporte para el tratamiento domiciliario, que incluye terapia inhalada, antibioterapia intravenosa, nutrición enteral y ventilación no invasiva. Sin embargo, la progresión de la enfermedad hace cada vez más difícil

compatibilizar la nueva situación clínica (necesidades aumentadas de tratamiento, limitación de actividad, ingresos prolongados, visitas frecuentes al hospital, etc.) con el estilo de vida llevado hasta entonces. La enfermería, en contacto con entidades sociales y asociaciones de pacientes, asesorará sobre los recursos disponibles.

Trasplante pulmonar y cuidados al final de la vida. La enfermería de FQ forma parte del proceso de inclusión en programa de trasplante pulmonar, asesorando al paciente sobre sus características, las dificultades y necesidad de condiciones adecuadas, lo que facilita la toma de decisiones. En caso de enfermedad terminal, la implicación con la familia hace que participe en la preparación de esta difícil etapa, proporcionando apoyo emocional a paciente y familiares, incluyendo visitas a domicilio.

Requisitos estructurales

La UMFQ debe tener los recursos materiales y estructurales para poder realizar su cometido con la calidad necesaria a pacientes de todos los grupos de edad. Esto incluye un espacio físico propio para consultas programadas, acorde al volumen de pacientes y a la política de segregación. Debe existir una planificación estratégica para prevenir infecciones cruzadas entre los pacientes, evitando el contacto entre todos los pacientes con FQ, tanto en la consulta como en salas de espera (farmacia, radiología, etc.). Esta segregación es especialmente importante en pacientes infectados con *Burkholderia cepacia*, *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente y *Stafilococcus aureus* meticilin-resistente, con medidas que comprenden visitas estratificadas en distintos días o incluso en otros espacios físicos. En las visitas a consulta, todos los pacientes tomarán medidas de aislamiento para evitar contagios (uso de mascarilla, guantes, bata).

La UMFQ debe contar con una unidad de Hospitalización con el suficiente número de camas y la disponibilidad para poder ingresar a pacientes no urgentes en menos de 7 días y a los urgentes en menos de 24 horas. En ingresos hospitalarios no deben compartir habitación ni baños con otros pacientes, con habitaciones individuales con aseo y aislamiento respiratorio.

La UMFQ debe tener una capacidad diagnóstica completa, lo que incluye una prueba específica como es la realización de test del sudor mediante clorimetría, con metodología garantizada y efectuada por personal experto.

Las técnicas utilizadas en función pulmonar se usan en el seguimiento clínico y son la forma principal de medir la respuesta a distintos tratamientos. La espirometría forma parte habitual de las revisiones programadas y se usa en el diagnóstico y respuesta al tratamiento de las exacerbaciones respiratorias. La espirometría debe realizarse acorde a la política de segregación entre pacientes, evitando la coincidencia temporal entre pacientes y mediante la limpieza exhaustiva de los dispositivos, o incluso utilizando dispositivos distintos en pacientes de riesgo. El índice de aclaramiento pulmonar puede ayudar a una mejor evaluación del estado pulmonar en etapas precoces, aunque su uso todavía no está tan extendido. Otras técnicas útiles en la valoración del estado respiratorio son la pletismografía, la pulsioximetría (incluyendo la monitorización nocturna o gasometría arterial si hay afectación respiratoria grave), el test de ejercicio y test de la marcha. Estudios de los trastornos respiratorios del sueño, incluyendo la polisomnografía nocturna convencional, pueden ser necesarios a lo largo de la evolución de estos pacientes.

Los servicios centrales implicados en el manejo de pacientes con FQ son numerosos. El laboratorio de bioquímica, aparte de las determinaciones rutinarias, debe ser capaz de realizar niveles de vitaminas liposolubles en suero y elastasa en heces, con garantía de calidad. Ya se ha comentado anteriormente la importancia de los servicios de Microbiología, Genética, Radiología y Farmacia.

Funcionamiento interno (circuito de pacientes, sesiones de casos...)

El diagnóstico de la enfermedad, bien por sospecha clínica o cribado, debe realizarse siguiendo los criterios recomendados[20] y ha de ser comunicado precozmente al paciente y a su familia por médicos de la UMFQ con experiencia en dar este tipo de información. En esta primera visita también debe estar presente la enfermera experta en FQ, que va a tener un papel fundamental en el seguimiento. Tras una valoración clínica, se inicia el tratamiento que precise y se establece una estrategia y planificación de visitas programadas.

Las revisiones programadas en la consulta de FQ de pacientes en situación clínica estable se efectuarán cada 2-3 meses, con posibilidad de intervalo menor en situaciones clínicas más graves o situaciones especiales, como lactantes recién diagnosticados. En esta visita siempre se hace

una valoración por el neumólogo y, habitualmente en pediatría, por la importante implicación nutricional, por el gastroenterólogo pediátrico. La participación de dietistas y fisioterapeutas es frecuente, así como la de cualquier especialista si la situación clínica lo requiere, preferentemente en la misma visita. Anualmente se realizará una revisión completa que incluya pruebas complementarias (analítica de sangre, pruebas de imagen, etc.), así como valoración nutricional, fisioterápica y psicosocial, tras la cual se estudiarán posibles modificaciones terapéuticas.

Los pacientes deben poder establecer contacto rápido con la UMFQ, generalmente a través de la enfermera de la Unidad, mediante comunicación telefónica o incluso correo electrónico, para realizar consultas. En caso de aparición de síntomas de alarma, el paciente podrá ser valorado de forma no programada en consulta de FQ. También debe existir posibilidad de acceso al centro sanitario por urgencias 24 horas al día.

Las reuniones entre los miembros de la UMFQ deben ser frecuentes; se recomienda cada 1-2 semanas o al menos una mensual. En estas reuniones, aparte de comentar los casos de pacientes en determinadas situaciones clínicas, se facilita la comunicación entre los miembros de la Unidad con sus distintas perspectivas, lo que ayuda al buen funcionamiento de la misma. También se trabajará en la creación de protocolos internos y posibles líneas de trabajo, así como en los cambios y mejoras de la UMFQ para alcanzar una mayor calidad en los cuidados. Especialistas no integrantes de la UMFQ serán invitados a las reuniones si están implicados en las complicaciones clínicas que se tratan.

PUNTOS CLAVE

- Los avances en el manejo de la fibrosis quística y la mejoría en la supervivencia han conducido a la creación de unidades multidisciplinares dedicadas a esta enfermedad (UMFQ).
- El manejo integral de la enfermedad en las UMFQ por parte de personal experto ha demostrado provocar una mejora en el pronóstico del paciente.
- Las sociedades científicas han publicado estándares de calidad y buena práctica clínica que las UMFQ deben ser capaces de cumplir.
- Es imprescindible la comunicación estrecha entre los integrantes de la UMFQ y con otros especialistas implicados en el tratamiento de la enfermedad.
- La enfermería especialista en FQ tiene un papel relevante en la unidad, con labores específicas y participación activa en todo el proceso de la enfermedad.

Bibliografía

1. Farrell PM, Kosorok MR, Rock MJ, et al. Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth. Pediatrics. 2001; 107: 1-13.
2. Mahadeva R, Webb K, Westerbeek RC, Carroll NR, Dodd ME, Bilton D, Lomas DA. Clinical outcome in relation to care in centres specialising in cystic fibrosis: cross sectional study. BMJ. 1998; 316: 1771–5.
3. Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M, Davis SD, Sabadosa KA, Spear SL, et al. Cystic Fibrosis Foundation Evidence-Based GUIDELINESf or Management of Infants with Cystic Fibrosis. J Pediatr. 2009; 155: S73-93.
4. Lahiri T, Hempstead SE, Brady C, Cannon CL, Clark K, Condren ME, et al, Clinical Practice Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation for Preschoolers with Cystic Fibrosis. Pediatrics. 2016; 137(4): e20151784
5. Castellani C, Duff AJA, Bell SC. Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. J CystFibros. 2018; 17: 153–78.
6. Conway S, Balfour-Lynn IM, De Rijcke K, Drevinek P, Foweraker J, Havermans T, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Framework for the Cystic Fibrosis Centre. J Cyst Fibros. 2014; 13: S3–S22.
7. Cystic fibrosis. Guia NICE. Quality standard [QS168] Published date: May 2018. Disponible en www.nice.org.uk/guidance/qs168
8. Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis. Royal Brompton Hospital. 8th Edition. Jan 2020. Avalaible in www.rbht.nhs.uk/childrencf
9. Colombo C, Littlewood J. The implementation of standards of care in Europe: State of the art. J Cyst Fibros. 2011; 10(Suppl 2): S7–S15.
10. Gartner S, Mondéjar-López P, Asensio de la Cruz O, Grupo de Trabajo de Fibrosis Quística de la Sociedad Española de Neumología Pediátrica. Protocolo de seguimiento de pacientes con fibrosis quística diagnosticados por cribado neonatal. An Pediatr. 2019; 90(4): 251.e1-251.e10.
11. Kelly T, Buxbaum J. Gastrointestinal Manifestations of Cystic Fibrosis. Dig Dis Sci. 2015; 60: 1903–13.
12. Turck D, Braegger CP, Colombo C, Declercq D, Morton A, Pancheva R, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. Clinical Nutrition. 2016; 35: 557-77.
13. Konstan MW, Butler SM, Wohl ME, et al. Growth and nutritional indexes in early life predict pulmonary function in cystic fibrosis. J Pediatr. 2003; 142: 624–30.
14. Garriga M, Horrisberger A, Ruiz de las Heras A, Catalán N, Fernández G, Suarez M, et al. Guía de Práctica Clínica del manejo nutricional de personas con Fibrosis Quística. Rev Esp Nutr Hum Diet. 2017; 21(1).
15. Standards of Care and Good Clinical Practice for the Physiotherapy Management of Cystic Fibrosis. Third edition. April 2017. Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Physiotherapy Working Group. https://www.cysticfibrosis.org.uk/the-work-we-do/resources-for-cf-professionals/consensus-documents.
16. Quittner AL, Abbott J, Georgiopoulos AM, Goldbeck L, Smith B, Hempstead SE, et al. International Committee on Mental Health in Cystic Fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus statements for screening and treating depression and anxiety. Thorax. 2016; 71: 26–34.

17. Laboratory standards for processing microbiological samples from people with cystic fibrosis. Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Microbiology Laboratory Standards Working Group. 1st ed; September 2010. https://www.cysticfibrosis.org.uk/the-work-we-do/resources-for-cf-professionals/consensus-documents

18. Audrézet M, Munck A, Scotet V, Claustres M, Roussey M, Delmas D, et al. Comprehensive CFTR gene analysis of the French cystic fibrosis screened newborn cohort: implications for diagnosis, genetic counseling, and mutation-specific therapy. Genet Med. 2015; 17: 108–16.

19. National Consensus Standards for the Nursing Management of cystic fibrosis. Report of the UK Cystic Fibrosis Nurse Specialist Group Working Party. Mayo 2001. https://www.cysticfibrosis.org.uk/the-work-we-do/resources-for-cf-professionals/consensus-documents

20. Farrell PM, White TB, Ren CM, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. J Pediatr. 2017; 181S: S4-15.

2

DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO Y ANÁLISIS GENÉTICO DE LA FIBROSIS QUÍSTICA

Dr. Francisco Martínez Bugallo
Unidad de Genética, Fertilidad y HPLC. Servicio de Análisis Clínicos
Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria (Sta. Cruz de Tenerife)

Gen CFTR y etiopatogenia de la fibrosis quística

La fibrosis quística (FQ) es el trastorno genético grave y multisistémico más frecuente en la raza caucásica. Su incidencia varía entre las poblaciones, siendo la más elevada en las comunidades caucásicas de ascendencia del norte de Europa, con aproximadamente 1 de cada 3.000 nacimientos vivos. En la población española la incidencia es de aproximadamente 1/5.000 nacidos vivos, siendo una de cada 35 personas portadora de un alelo no funcional[1].

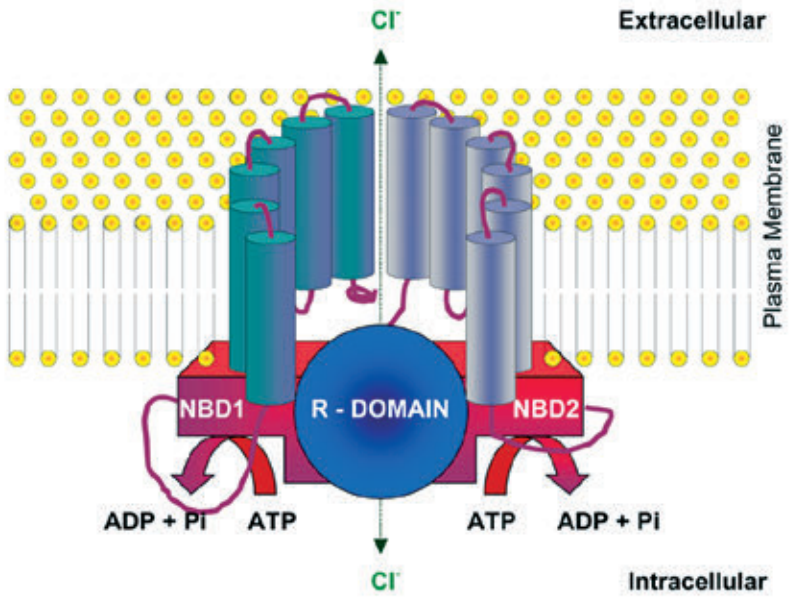
En el siglo XVIII se describen ya las primeras muertes prematuras en niños con altas concentraciones de sal en el sudor, pero la enfermedad sólo fue reconocida como una entidad clínica en 1938. Diez años más tarde se introdujo el concepto de transporte iónico anormal y las alteraciones en la composición del sudor. Desde entonces, la comprensión fisiopatológica de la FQ ha ido aumentando hasta 1989, año del descubrimiento del gen CFTR. Este gen codifica para la síntesis de una proteína llamada regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística. Esta proteína funciona como un canal a través de la membrana de las células que producen moco, sudor, saliva, lágrimas y enzimas digestivas. El canal transporta partículas cargadas negativamente (iones cloruro) dentro y fuera de las células. El transporte de iones de cloruro ayuda a controlar

el movimiento del agua en los tejidos, la cual es necesaria para la producción de moco poco denso, que fluye libremente lubricando y protegiendo el revestimiento de las vías respiratorias, el sistema digestivo, el sistema reproductivo y otros órganos y tejidos.

El gen CFTR está localizado en el cromosoma 7 (7q31.2), consta de 27 exones, tiene un tamaño de 250 kb y codifica a una proteína de 1.480 aminoácidos y 168 kDa. Presenta 2 dominios transmembrana (MSD1 y MSD2), cada uno con 6 subunidades que forman un poro que controla el paso de aniones específicos. Adicionalmente, presenta un dominio regulador citoplasmático (dominio R) y 2 pliegues de unión a ATP (NBD1 y NBD2). La activación del canal se realiza a través de la fosforilación del dominio R, lo que provoca la hidrólisis del ATP, produciéndose un cambio conformacional en el canal que permite pasar de un estado activo (abierto) a un estado inactivo (cerrado). El estado activo del canal permite a los iones cloruro y bicarbonato alcanzar la superficie apical de las células epiteliales (FIGURA 2-1)[2].

Cuando existe un defecto en el funcionamiento de la proteína CFTR, se produce una hiperestimulación del canal epitelial de sodio (ENaC), aumentando su absorción y haciendo más negativa la diferencia de potencial

Figura 2-1 Modelo en 3D de la estructura de CFTR en la membrana celular



transepitelial. Este proceso provoca un aumento del transporte de cloruro a través de canales no-CFTR, que conlleva a un aumento de la absorción de NaCl y agua por gradiente osmótico. Esta pérdida de agua hace que el líquido de la superficie epitelial se reduzca, produciéndose un moco espeso y viscoso, se reduce el aclaramiento mucociliar, aumenta la inflamación, la infección y las bronquiectasias. El defecto del canal CFTR también produce la secreción aberrante de bicarbonato, lo que causa un pH anormalmente bajo en la luz de las vías respiratorias, lo que podría disminuir la actividad de los péptidos antimicrobianos y provocar una mayor inflamación y riesgo de infecciones bacterianas[3]. El lavado broncoalveolar de pacientes con FQ contiene niveles elevados de citoquinas proinflamatorias IL-1α, TNF-β, IL-6 y IL-8, comparado con paciente sin FQ. Estas citoquinas participan como señal para el reclutamiento leucocitario en el árbol bronquial. Aunque la respuesta inflamatoria y celular intenta controlar la infección, en la FQ el elevado número de infiltrados inflamatorios causa daño en los tejidos debido a la excesiva secreción de elastasa y otras proteinasas. La elastasa causa daño del parénquima pulmonar por la digestión de proteínas estructurales, dando lugar a las bronquiectasias.

En el páncreas, la disfunción de CFTR causa un descenso en la secreción de HCO_3 desde las células ductales del páncreas hacia el lumen, produciéndose una precipitación enzimática, acumulación de moco y, en ocasiones, daño pancreático. En las glándulas sudoríparas, un funcionamiento anómalo de CFTR reduce la producción de sudor a través de la vía β-adrenérgica. Adicionalmente, disminuye la permeabilidad del cloruro, lo que conlleva una reabsorción de iones cloruro disminuida desde el lumen al intersticio, produciéndose un aumento en la diferencia de potencial transepitelial y una alta concentración de ion sodio en el sudor. Esta característica permite el diagnóstico de la FQ a través de la medida de cloro en el sudor[4].

El 95% de los pacientes con FQ presenta ausencia congénita bilateral de conductos deferentes (ACBVD, de sus siglas en inglés). En el tracto genital de los varones también se acumula moco denso y espeso, consecuencia del mal funcionamiento de CFTR. Esta obstrucción de los conductos en el proceso de formación durante el período prenatal provoca la degeneración de los conductos deferentes antes del nacimiento. Aunque todavía hay varios factores que no son bien conocidos en relación a la etiología de la ACBVD causada por CFTR, parece haber una mayor sensibilidad del tracto genital con respecto a otros tejidos, lo que permite explicar cómo pacientes con variantes en CFTR no causantes de FQ presentan ACBVD[5].

Test del sudor

En 1959 se estableció el test del sudor como prueba diagnóstica de FQ[6], siendo hasta la fecha actual el *gold standard* para su diagnóstico, utilizándose conjuntamente con pruebas genéticas, los hallazgos clínicos y los antecedentes familiares. La toma de la muestra debe ser realizada en un laboratorio donde se siga un estricto protocolo con personal entrenado, que permita asegurar la exactitud de los resultados. Se puede realizar en el brazo o la pierna del paciente (generalmente el brazo), realizando una iontoforesis de pilocarpina para estimular la producción de sudor por las glándulas sudoríparas. Las modalidades de recolección incluyen gasa, papel de filtro o bobina de Macroduct®.

Dado que el cloro de sudor puede encontrarse elevado transitoriamente en las primeras 24 horas de vida, se recomienda la realización del test del sudor al menos 48 horas después del nacimiento, aunque idealmente a partir de los 10 días de vida. En niños prematuros se recomienda esperar hasta que alcancen al menos los 2.000 gramos de peso y una edad gestacional corregida mayor de 36 semanas. Idealmente deben recolectarse dos muestras, debido a la variabilidad subyacente de la prueba y a la alta probabilidad de obtener una muestra insuficiente. La iontoforesis de pilocarpina se realiza durante 5 minutos, seguida de la recolección de sudor durante no más de 30 minutos. El volumen mínimo de muestra necesario para el método de Macroduct®, el mayoritariamente utilizado, es de 15 microlitros. El sudor no debe ser recogido en múltiples localizaciones anatómicas durante la misma prueba, ya que la tasa de sudoración determina el contenido de cloro, el cual debe ser remitido al laboratorio para su cuantificación[7,8].

Tiene indicación de realizar el test del sudor cualquier paciente con sospecha clínica de FQ o cribado neonatal positivo. Adicionalmente, se recomienda el genotipado como ayuda diagnóstica en casos con resultado de cloro en sudor dudoso, cuando la prueba no sea técnicamente posible (lesiones en la piel), en niños de bajo peso (<3.500 gramos) y como indicación terapéutica específica. El test del sudor también puede servir como un biomarcador de evaluación de la función del canal de cloro en pacientes tratados con fármacos moduladores CFTR.

Un nivel de cloro en sudor >60 mmol/l es diagnóstico de FQ, mientras que niveles <30 mmol/l son considerados dentro de la normalidad poblacional. El rango entre 30 y 60 mmol/l es considerado indeterminado y requiere de la repetición de la prueba o la realización de pruebas adicionales (el estudio genético puede ayudar a confirmar o excluir el diagnóstico). Un cloro

en sudor negativo no excluye el diagnóstico, y en ese caso deben realizarse pruebas adicionales como la diferencia de potencial nasal transepitelial o la medición de corriente intestinal, especialmente si existe sospecha clínica de FQ. En cualquier caso, esta prueba siempre debe ser interpretada conjuntamente con el resto de pruebas diagnósticas y con la evaluación clínica del paciente para un diagnóstico fiable[9].

El test del sudor con pilocarpina es una prueba rápida, segura y fiable. La estimulación eléctrica es indolora y no causa molestias. Por motivos de seguridad, la fuente de corriente debe funcionar con batería. Los resultados falsos positivos son poco frecuentes, pero el cloro en sudor puede elevarse en otros síndromes y situaciones patológicas, entre las que destacan: técnica de prueba inadecuada, dermatitis atópica, insuficiencia adrenal no tratada, glucogenosis, panhipopituitarismo, diabetes insípida nefrogénica, hipotiroidismo, pancreatitis, malnutrición, mucopolisacaridosis, displasia ectodérmica y perfusión de prostaglandina E1. No están recomendados otros métodos para medir la funcionalidad de CFTR. Dentro de estas técnicas alternativas se incluyen la osmolalidad total, la conductividad y los niveles en sudor de sodio o potasio.

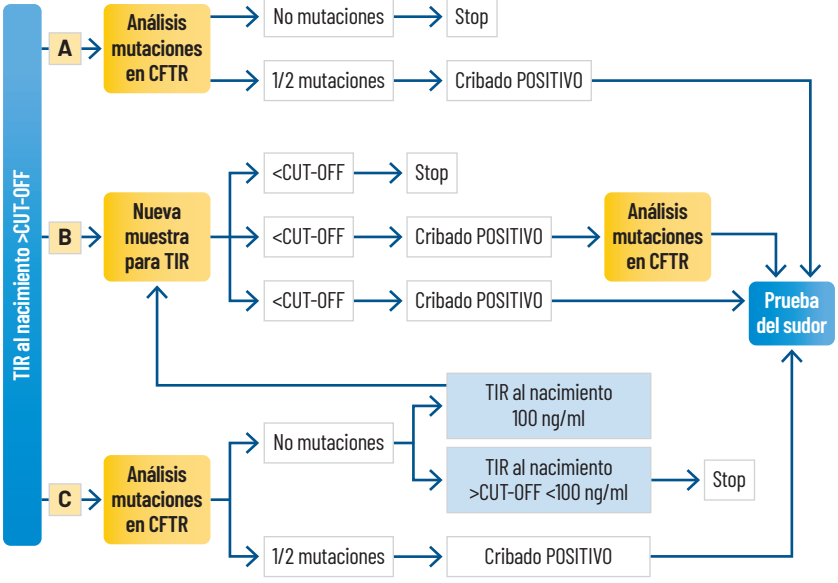
Cribado neonatal de la fibrosis quística

La detección de neonatos con FQ a través de cribado neonatal es una estrategia de salud pública de beneficio comprobado, que cumple con los criterios de detección temprana de la enfermedad: antes de la presentación clínica, permite el inicio de un tratamiento efectivo que pueda alterar la progresión de la enfermedad, y se realiza a través de un método de detección aceptable con bajo coste. El cribado no es un método diagnóstico, pero permite seleccionar a una población de alto riesgo para una evaluación clínica temprana y a la que se le pueda aplicar el protocolo diagnóstico establecido. Entre las principales ventajas del cribado neonatal de FQ, se encuentran[10]:

- Diagnóstico temprano que permite decisión informada sobre futuros embarazos.
- Mejora de la función pulmonar y nutricional.
- Mejora cognitiva.
- Reducción de la tasa de infecciones y del uso de antibióticos intravenosos.
- Reducción en la hospitalización y mejora de la supervivencia.

Actualmente, el cribado neonatal de FQ se realiza a través de la medida de tripsinógeno inmunorreactivo (TIR) en muestras de sangre seca en papel obtenida en la prueba del talón descrita por Crossley y colaboradores a finales de los años 70[11], método que se ha mantenido hasta la actualidad. El tripsinógeno es la única enzima digestiva sintetizada exclusivamente por las células acinares del páncreas, que posteriormente será activada a tripsina. La medida de TIR es sensible pero no específica; por ello, la mayoría de programas de cribado neonatal de FQ incluyen un segundo nivel de detección (habitualmente una segunda medida: TIR/TIR) para reducir el número de falsos positivos, mejorando así el valor predictivo positivo y reduciendo el número de individuos que deben continuar en el protocolo diagnóstico establecido (FIGURA 2-2)[12]. Otros programas, después de la primera medida de TIR, optan por la realización de estudio genético del neonato (TIR/ADN), habitualmente dirigido a las variantes genéticas más frecuentes causantes de FQ. Dependiendo de otros factores locales como los recursos, la prevalencia de FQ, la heterogeneidad y la disponibilidad de pruebas genéticas, etc., cada servicio de salud/centro adapta el programa de cribado neonatal a sus características específicas.

Figura 2-2 Diferentes estrategias de cribado de FQ: (A) TIR/ADN, (B) TIR/TIR, (C) TIR/ADN/TIR[12]



La primera medida de TIR se realiza típicamente en sangre de talón en los primeros 3-5 días de vida, y es la que dictamina la sensibilidad del programa. Cuanto más bajo sea el punto de corte establecido, mayor sensibilidad tendrá el cribado, reduciéndose así la posibilidad de obtener un falso negativo a costa de obtener más falsos positivos, que conllevan mayor gasto de recursos y mayor impacto psicológico en las familias.

La segunda medida de TIR aumenta la especificidad del cribado. Habitualmente se utiliza un punto de corte diferente a la primera medida, aunque el rendimiento es algo menor que la estrategia TIR/ADN. Este segundo nivel de detección se podría realizar con la misma sangre de talón utilizada inicialmente, aumenta el número de individuos en riesgo de FQ y disminuye el número de falsos positivos. La identificación de 2 mutaciones causantes de FQ permite establecer el diagnóstico de sospecha, el cual debe ser confirmado a través de un test del sudor patológico. Presenta como desventajas el coste, la complejidad, la detección de portadores y de niños con diagnóstico incierto.

La medida del TIR puede verse influenciada por diferentes aspectos[10], como los cambios estacionales, la edad del niño en el momento de la toma de la muestra, la prematuridad, el bajo peso al nacer y otras patologías como el íleo meconial, disnea, hipoglucemia, etc., por lo que hay que interpretarla con precaución. Existen variantes a estos modelos (TIR/TIR y TIR/ADN), como la realización de un test del sudor en niños en los cuales no se identifican mutaciones pero tienen el TIR muy elevado, la utilización de paneles genéticos expandidos, etc. La medida de la PAP (proteína asociada con la pancreatitis) también ha sido utilizada en el segundo nivel de cribado, obteniendo una sensibilidad y especificidad similares al modelo TIR/ADN. El valor predictivo positivo podría aumentarse empleando TIR/PAP/ADN, como demostró en estudio CHOPIN[13]. En cualquier caso, ningún programa puede alcanzar una sensibilidad del 100%, y los intentos de lograrlo han dado lugar a la identificación de un número inaceptable de niños no afectados, con los inconvenientes psicológicos, económicos y de recursos asociados.

El estudio genético de la fibrosis quística

Desde el descubrimiento del gen CFTR en 1989 hasta la actualidad, se han descrito más de 2.000 variantes genéticas en CFTR, aunque no todas son causantes de FQ (http://genet.sickkids.on.ca). Habitualmente se realizan dos tipos de estudio genético para el diagnóstico de FQ. La mayoría de

centros utilizan un panel dirigido hacia las mutaciones causantes de FQ más frecuentes en su población de referencia. La rentabilidad diagnóstica de estos paneles varía, en función de las mutaciones incluidas y la población de estudio, entre el 70% y el 95%. En los casos en los que no se detecte ninguna mutación o tan solo una mutación sea identificada y se mantenga la sospecha clínica, es necesario realizar un estudio genético que cubra la totalidad del gen en busca de mutaciones minoritarias. Idealmente es recomendable estudiar la región promotora del gen (1,5% de las mutaciones) y realizar estudio de variaciones en el número de copias o grandes deleciones (1,9% de las mutaciones).

Tipos de mutaciones

Las diferentes variantes causan impacto en la cantidad y funcionalidad de CFTR de diferentes maneras y con consecuencias variables. Además, existe una correlación entre las diferentes variantes en CFTR y sus efectos diversos en la proteína CFTR, la concentración de cloro en el test del sudor y las diferentes expresiones fenotípicas de la FQ[3]. Por este motivo, las variantes en CFTR han sido clasificadas en diferentes clases en base a su impacto en la función de CFTR. La clasificación más actualizada fue recomendada por De Boeck y Amaral[14], e incluye 7 clases diferentes de variantes:

Variantes de clase I: afectan a la síntesis de CFTR. En esta clase se incluyen mayoritariamente las variantes *nonsense* (codón de parada prematuro), *frameshift* (cambio del marco de lectura), mutaciones que afectan al *splicing* y grandes deleciones e inserciones que conducen a la síntesis de una proteína truncada. Esto resulta en una ausencia completa de proteína CFTR debido a su rápida degradación por el retículo endoplasmático. En algunos casos, variantes *nonsense* en el último exón del gen o algunas variantes infrecuentes que afectan al *splicing* proteico producen una pequeña cantidad de transcritos, dando lugar a fenotipos suaves de FQ. Las mutaciones de clase I más frecuentes son G542X, R553X y W1282X, todas habitualmente asociadas a un fenotipo completo y severo de FQ.

Variantes de clase II: causan defectos en el plegamiento o incapacidad de maduración hacia una proteína CFTR glicosilada. La proteína es sintetizada, pero debido a un error en el plegamiento es degradada de manera prematura por el retículo endoplasmático, impidiendo su migración hasta la superficie apical de la célula, salvo una pequeña cantidad de proteína que llega pero que no es funcionante. La variante c.1521_1523del (conocida como F508del) presente en el 85% de los alelos FQ en todo el mundo pertenece a este grupo. La combinación de un fármaco corrector con un

potenciador del gen ha sido aprobada en pacientes afectos de FQ con la variante F508del en homocigosis.

Variantes de clase III: dan lugar a proteína que es sintetizada, plegada y transportada a la superficie apical de la célula, pero con una respuesta reducida de la proteína CFTR a la apertura del canal por el mecanismo ATP. Son conocidas como mutaciones *gating*. La variante G551D, para la cual el potenciador ivacaftor ha sido aprobado, es una variante de este tipo. Otras variantes de clase III han demostrado una respuesta positiva a ivacaftor.

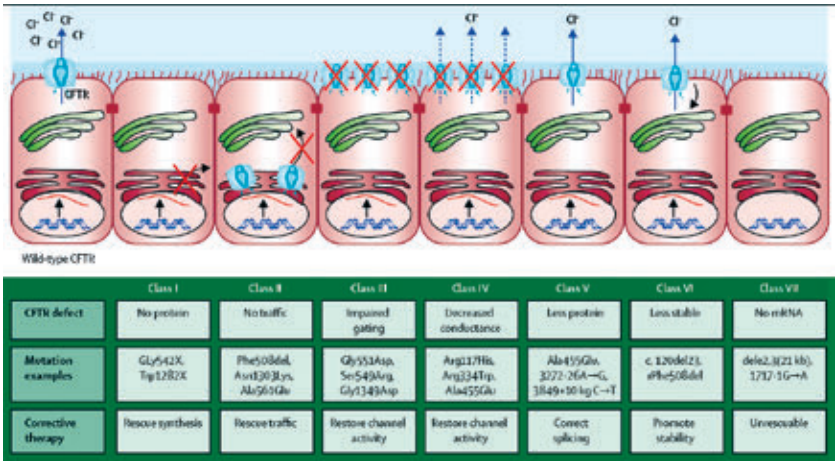
Variantes de clase IV: estas variantes causan un descenso de la conductancia en el canal CFTR, reduciéndose el flujo de iones cloruro y bicarbonato a su través. La variante R117H, que produce anomalías de apertura (clase III) y de conductancia (clase IV), es un ejemplo de variante cuya función también mejora con ivacaftor. Otras mutaciones pertenecientes a este grupo son R334W y R347P, habitualmente asociadas con un fenotipo más suave de FQ.

Variantes de clase V: estas variantes producen una síntesis reducida de CFTR funcional normal. Habitualmente son variantes que producen *splicing* alternativo (3849-10kbC>T) en el promotor o transporte deficiente hacia la superficie (A455E), y que generan una mezcla de transcritos normales y aberrantes. La proporción de CFTR funcional puede variar entre distintos pacientes de FQ, e incluso entre diferentes tejidos dentro del mismo individuo. Las variantes de clase V también están asociadas a fenotipos suaves.

Variantes de clase VI: estas variantes generan inestabilidad de la proteína CFTR en la superficie apical de las células epiteliales. Suelen ser variantes *nonsense* o *frameshift* (Q1412X, 4326delTC, 4279insA) que afectan a la región C-terminal de CFTR y mayoritariamente están asociadas a fenotipos severos. El truncamiento de la región C-terminal no afecta a la síntesis, función o localización de la proteína, pero reduce la vida media del canal de 5 a 6 veces, de forma secundaria al aumento de la endocitosis del canal o por una alteración en el mecanismo de reciclado proteico.

De Boeck y Amaral (**FIGURA 2-3**)[14] han sugerido una clase adicional de variante dependiendo de su potencial como diana terapéutica. Incluyeron un grupo (clase VII) agrupando variantes causadas por grandes deleciones que provocan la ausencia completa de transcripción del ARNm. Otros autores proponen mantener esta clase de variantes, pero renombrándola como clase Ia, debido a la severidad de su impacto en la proteína CFTR, ya que producen un efecto similar a las variantes incluidas en la clase I de la clasificación tradicional[15].

Figura 2-3 Clases de mutaciones en el gen CFTR[14]



Genes modificadores

Factores ambientales (exposición a tabaco o microorganismos, contaminación, clima, estatus socioeconómico, nutrición) y genéticos diferentes a CFTR influyen en las manifestaciones clínicas de la FQ en los diferentes órganos. La mayoría de estudios publicados hasta la fecha están realizados en poblaciones pequeñas y se han obtenido conclusiones contradictorias, por lo que serían necesarios estudios de asociación con más potencia estadística para tener resultados más fiables.

Defectos en el gen SLC6A14, que codifica para un transportador dependiente de Na/Cl de aminoácidos neutros y catiónicos, localizado, al igual que CFTR, en la membrana apical de las células epiteliales, agrava el fenotipo de obstrucción intestinal y está fuertemente asociado a íleo meconial en neonatos con FQ[16]. Pacientes con variantes en el gen MBL2 (lectina de unión a manosa) han presentado peor función pulmonar, infección más temprana por *P. aeruginosa*, mayor prevalencia de infección por *Burkholderia cepacia* y peor supervivencia. Defectos en los genes SFTPA1 y SFTPD (proteínas A y D del surfactante) y DEFB1 (defensina beta1) han sido relacionados con peor respuesta antimicrobiana. Otros genes han sido propuestos como modificadores en relación con enfermedad pulmonar (TGFB1, Il8, IL10, TNFA, AGER), íleo meconial (SLC4A4, SLC9A3), enfermedad hepática (ACE, SERPINA1) o diabetes (CDKAL1, CDKN2A/B, IGF2BP2).

Relación genotipo-fenotipo

La FQ se caracteriza por una marcada variabilidad en la expresión clínica. Los pacientes son diagnosticados siguiendo varias formas de presentación clínica a diferentes edades, desde el nacimiento hasta la edad adulta, existiendo una considerable variabilidad en la severidad y la tasa de progresión de los órganos implicados. A pesar de la cantidad de datos recopilados en cuanto a la relación genotipo-fenotipo, este asunto sigue siendo un tema de debate para muchos autores. Una de las grandes dificultades surge de la cantidad de mutaciones descritas en el gen CFTR, de la complejidad de atribuir a cada una un modo de disfunción, y del número limitado de las más de 2.000 mutaciones descritas hasta la fecha que han sido clínicamente evaluadas. Adicionalmente a esto, la heterogeneidad de las manifestaciones clínicas de individuos con idénticos genotipos de CFTR indica que la severidad de la enfermedad está modulada por otros genes y por factores ambientales, de los cuales posiblemente el más relevante sea el tratamiento, tanto en su adecuación, inicio precoz y adherencia.

Los tipos de variantes de un paciente sólo pueden explicar parcialmente la relación entre el genotipo y el fenotipo. Los pacientes que portan dos mutaciones de clase I-III tienden a presentar fenotipos asociados a insuficiencia pancreática, mayor frecuencia de íleo meconial, un deterioro más severo de la función pulmonar, mayor incidencia de malnutrición y hepatopatía, y una mayor mortalidad. Las mutaciones de clase IV-V están asociadas a enfermedad pulmonar más suave, mayor supervivencia y suficiencia pancreática, siendo fenotípicamente dominantes cuando se encuentran en combinación con mutaciones de clase I-III. De hecho, el potencial de una mutación para provocar un fenotipo más o menos severo depende de múltiples factores: el tipo de mutación, el mecanismo molecular a nivel celular, su posición dentro del gen, el lugar de expresión (fisiopatología órgano-específica), y otros factores intragénicos, como la presencia de otros cambios en la secuencia en CFTR (alelos complejos) y la influencia de la mutación en el otro alelo. El impacto de los factores no-CFTR en el fenotipo clínico es específico de órgano, siendo los vasos deferentes los menos afectados y los pulmones los más ampliamente influenciados.

La variabilidad en el fenotipo se extiende a las enfermedades relacionadas con CFTR, conocidas como CFTR-RD (*CFTR-related disorders*) consecuencia de la disfunción de CFTR pero que no cumplen criterios diagnósticos de FQ[17]. La presentación clínica de los CFTR-RD es menos severa y la

afectación involucra a un solo órgano en combinación con tests diagnósticos no concluyentes. Los fenotipos más representativos asociados a esta definición son la ausencia bilateral de conductos deferentes, la pancreatitis crónica y las bronquiectasias diseminadas. Obviamente, estos 3 fenotipos sólo pueden ser etiquetados de CFTR-RD si están asociados a la disfunción de CFTR y han sido descartadas otras etiologías.

Un cuarto fenotipo, que al menos inicialmente hace referencia más a manifestaciones bioquímicas que clínicas, ha sido definido como síndrome metabólico relacionado con CFTR, sugerido recientemente por el *Newborn Screening Working Group* de la Sociedad Europea de FQ (CFSPID: *cystic fibrosis screen positive inconclusive diagnosis*)[18]. Es una entidad detectada exclusivamente a través del cribado neonatal que se caracteriza por hipertripsinogenemia con niveles indeterminados de cloro en sudor y/o dos mutaciones en CFTR, de las cuales al menos una no se considera causante de FQ. La evolución clínica a largo plazo de CFSPID no está clara, y probablemente puede variar desde ninguna evidencia de enfermedad hasta FQ, dependiendo del genotipo de CFTR, de las características hereditarias no-CFTR del individuo y de los factores ambientales. En la práctica clínica, la separación de estos fenotipos no siempre es completa y puede cambiar con el paso del tiempo, por lo que resulta muy complejo categorizar a los pacientes dentro de estos grupos.

El nivel actual de conocimiento permite utilizar el genotipo de CFTR para predecir sobre poblaciones de pacientes, pero no para resultados individuales en un paciente concreto, y no puede ser utilizado como indicador de pronóstico en FQ. Esto podría cambiar con el desarrollo de tratamientos dirigidos a mutaciones específicas y posiblemente capaces de cambiar la historia natural de la enfermedad.

Mutaciones y sus repercusiones clínicas

En el estudio de 2008 *Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice*, las mutaciones en CFTR fueron agrupadas en 4 grupos, de acuerdo a sus repercusiones clínicas previstas[19]:

A. Mutaciones causantes de FQ.

B. Mutaciones causantes de CFTR-RD.

C. Mutaciones sin consecuencias clínicas conocidas.

D. Mutaciones de relevancia clínica no probada o incierta.

Algunas mutaciones de los grupos A y B se solapan parcialmente y pueden ser encontradas tanto en pacientes con FQ con suficiencia pancreática como en pacientes con CFTR-RD. Los individuos que portan estas mutaciones "límite" suelen presentar una amplia heterogeneidad clínica. Hasta hace poco, la mayoría de variantes estaban clasificadas en el grupo D, y sólo unas pocas eran universalmente aceptadas como causantes de FQ. Dentro de este grupo A se encontraban las 23 mutaciones del panel de estudio recomendado por el *American College of Medical Genetics*, aunque éstas no eran representativas de otras muchas poblaciones. Por este motivo también se incluyeron otras variantes, tales como inserciones, deleciones y mutaciones *nonsense* que introducen un codón de parada prematuro.

Se utilizaron criterios adicionales, aunque con menor grado de certeza, para evaluar el potencial patogénico de las mutaciones *missense*. La presencia de una variante en individuos asintomáticos que portaban una mutación claramente causante de FQ sugirió un potencial patogénico mínimo o inexistente, mientras que se consideró la presencia de otras mutaciones que aparecían en individuos con FQ no relacionados o la modificación de un aminoácido altamente conservado.

La patogenicidad de las mutaciones de *splicing* depende de la proporción entre transcritos correctos y aberrantes que se formen durante la transcripción proteica. Mientras que las mutaciones que impiden el reconocimiento completo del exón pertenecen al grupo de mutaciones causantes de FQ, aquellas que permiten la formación de una fracción de transcritos correctos podrán ser mutaciones causantes de FQ o de CFTR-RD.

El proyecto CFTR2 (*Clinical and Functional Translation of CFTR*)[20] ha recopilado datos clínicos y genéticos de aproximadamente 40.000 pacientes con FQ de Europa y EE.UU. Para que una mutación sea considerada como causante de FQ, debe cumplir los siguientes tres criterios:

- Al menos 3 pacientes con esta mutación y otra mutación conocida causante de FQ en *trans* deben tener una media de cloro en sudor mayor de 60 mmol/l.
- La mutación introduce un codón de parada prematuro o resulta, después de un estudio funcional, que genera menos del 10% de los transcritos CFTR ARNm *wild-type*, de la proteína CFTR o de flujo de cloro.
- La mutación no ha sido detectada en *trans* con otra mutación causante de FQ en una muestra de más de 2.000 padres de hijos con FQ.

Las mutaciones se consideran no causantes de FQ cuando cumplen con los siguientes dos criterios:

- No ha sido clasificada como causante de FQ por los criterios anteriores.
- Detectada en trans con una mutación causante de FQ en al menos dos padres de niños con FQ.

Los resultados de este proyecto pueden ser consultados en la página web http://www.cftr2.org, donde las mutaciones son clasificadas en 4 grupos de acuerdo a sus previsibles consecuencias clínicas:

A. Mutaciones causantes de FQ: la mutación, cuando se encuentra en *trans* con otra mutación causante de FQ, dará como resultado FQ.

B. Mutación de consecuencias clínicas variables: la mutación presenta expresión clínica o penetrancia variable y cuando se encuentra en *trans* con otra mutación causante de FQ dará como resultado FQ, CFTR-RD o ausencia de enfermedad.

C. Mutación no causante de FQ: estas mutaciones, cuando se encuentran en *trans* con otra mutación causante de FQ, no van a dar lugar a FQ. Esto no excluye la posibilidad de que la mutación pueda contribuir a características clínicas FQ-*like* en algunos individuos. En ocasiones, pacientes con estas mutaciones (combinadas con otra mutación causante de FQ) pueden desarrollar síntomas suaves en algunos órganos y/o ser diagnosticados de CFTR-RD.

D. Mutaciones de significado clínico desconocido: mutaciones aún no completamente evaluadas.

CFTR2 ha recopilado los siguientes datos clínicos: edad media, nivel medio de cloro en el momento del diagnóstico, un rango de %FEV1 para 3 grupos de edad (<10, 10-20, >20), porcentaje de pacientes con cultivo de esputo positivo a *Pseudomonas aeruginosa* y porcentaje de individuos con insuficiencia pancreática. Sin duda, ésta es una herramienta muy útil para poder establecer la relación genotipo-fenotipo esperado de un individuo con un genotipo determinado (con el permiso de otros factores modificadores del fenotipo final de la enfermedad), aunque esta herramienta no debe ser utilizada de manera exclusiva para predecir el curso clínico de un paciente individual. Se espera que CFTR2 ofrezca en breve datos de más de 70.000 pacientes, incluyendo datos de países fuera de Europa y EE.UU.

Por órganos/sistemas podemos hacer las siguientes consideraciones[21]:

A. Genotipo CFTR y función pulmonar: el sistema respiratorio es el que mayor variabilidad en la severidad presenta en la FQ. Los pacientes

con mutaciones de clase I, II y III suelen presentar peor función pulmonar, con un descenso de FEV1 más rápido que pacientes que al menos presenten una mutación de clase IV o V. En cualquier caso, existe solapamiento entre ambos grupos, por lo que es imposible predecir con seguridad la severidad de la enfermedad pulmonar basándonos en el genotipo CFTR.

B. Genotipo CFTR y función pancreática: la insuficiencia pancreática solamente se produce cuando menos del 5% del páncreas exocrino es funcionante. Las mutaciones de clase I, II y III en ambos alelos tienden a relacionarse con insuficiencia pancreática, mientras que al menos una mutación de clase IV o V es suficiente para que exista suficiencia pancreática. En cualquier caso, esta correlación no es absoluta, y algunas mutaciones se asocian a ambos fenotipos.

C. Genotipo CFTR y fertilidad masculina: CFTR parece ser crucial en el desarrollo de los conductos deferentes. Una pequeña disfunción de CFTR está asociada con ausencia congénita bilateral de conductos deferentes (ACBVD), una característica común de una gran mayoría de los pacientes con FQ. Sólo un pequeño número de mutaciones permiten mantener un cierto grado de permeabilidad de los conductos deferentes y por lo tanto, la fertilidad.

D. Genotipo CFTR y otras manifestaciones clínicas: la enfermedad hepática, el íleo meconial y el síndrome de obstrucción intestinal distal ocurren casi exclusivamente en pacientes con mutaciones de clase I, II y III en ambos alelos. La afectación del páncreas endocrino expresada en forma de diabetes relacionada con FQ es típica de pacientes con insuficiencia pancreática, e igualmente relacionada con mutaciones I-III. El alto riesgo de predisposición familiar al íleo meconial (29-39%) es sugestivo de una predisposición genética.

Mutaciones y CFTR-RD

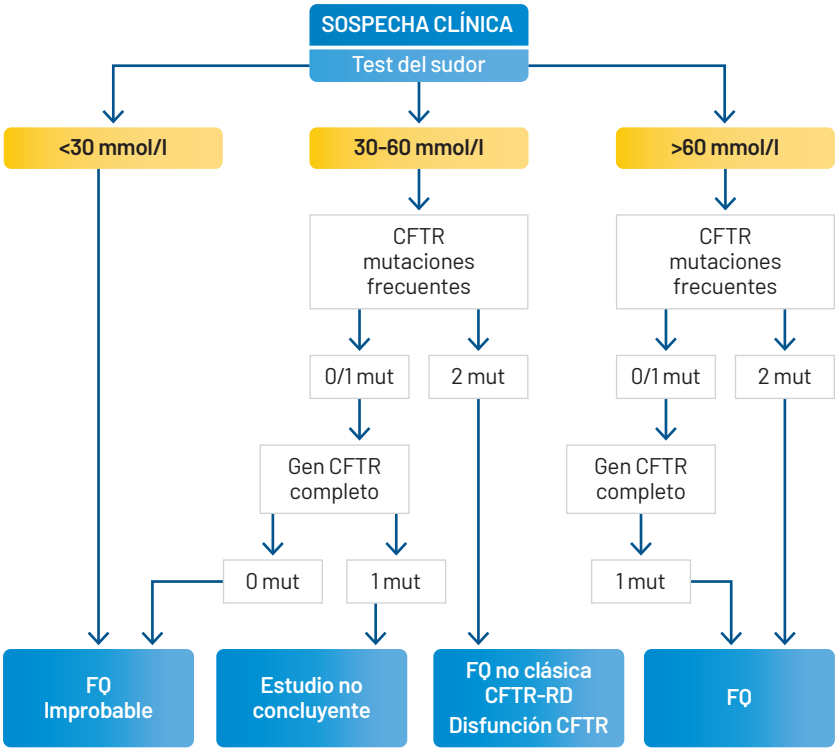
Los pacientes con ACBVD idiopática, pancreatitis aguda o crónica y bronquiectasias diseminadas portan 1 o 2 mutaciones en CFTR con más frecuencia que la población general. Cuando se detectan 2 mutaciones, al menos una de ellas es una mutación no causante de FQ, aunque ninguna mutación específica hasta la fecha ha sido relacionada con una enfermedad en concreto[19]. Estas presentaciones clínicas fueron llamadas CFTR-RD y su asociación con el genotipo es difícil, ya que estas mutaciones con frecuencia no se encuentran dentro de los paneles genéticos utilizados habitualmente.

Por este motivo, para comprender completamente la fisiopatología de la FQ, los profesionales deben centrarse no sólo en el genotipo CFTR, sino también en los genes modificadores y variantes genéticas específicas de tejido que influyen en la expresión de los genes modificadores. Aunque los avances terapéuticos han llevado a una disminución de la morbilidad y una mejor supervivencia en individuos con FQ, la mediana de edad de supervivencia es aproximadamente la mitad que la de la población general. Se obtendrán más avances al conocer los modificadores genéticos y ambientales de la enfermedad de la FQ para enfocar las terapias existentes de manera más eficiente y desarrollar nuevas terapias basadas en modificadores recientemente descubiertos. Estudios recientes han revelado varios modificadores genéticos y es probable que los estudios inminentes de todo el genoma descubran genes adicionales que podrían ser objetivos para la terapia de esta enfermedad. Por el momento es necesaria la ampliación del conocimiento en este terreno para confirmar modificadores genéticos específicos y, finalmente, abrir la puerta a intervenciones terapéuticas personalizadas[23].

PUNTOS CLAVE

- El test de cloro en sudor sigue siendo hasta la fecha el *gold standard* para el diagnóstico de FQ.
- El cribado no es un método diagnóstico, pero permite seleccionar a una población de alto riesgo para una evaluación clínica temprana y a la que se le pueda aplicar el protocolo diagnóstico establecido. Ningún cribado tiene una sensibilidad del 100%.
- Los diferentes tipos de variantes (I a VI) causan impacto en la cantidad y funcionalidad de CFTR de diferentes maneras y con consecuencias variables.
- El genotipo es una herramienta pronóstica útil en FQ, aunque el curso clínico de un paciente está influenciado por factores ambientales (exposición a tabaco o microorganismos, contaminación, clima, estatus socioeconómico, nutrición) y genéticos diferentes a CFTR.
- La **FIGURA 2-4** muestra el algoritmo diagnóstico para pacientes con sospecha clínica de FQ o CFTR-RD.

Figura 2-4 Algoritmo diagnóstico para pacientes con sospecha clínica de FQ o CFTR-RD



El test del sudor y el genotipo deben ser utilizados como primera línea diagnóstica. El test del sudor debe ser repetido cuando sea no concordante. En muy raras ocasiones, un paciente con test de sudor <30 mmol/l puede tener FQ o CFTR-RD, por lo que se debe considerar el genotipo si se excluyen otros diagnósticos. En pacientes con test de sudor >60 mmol/l debe realizarse igualmente el genotipo para confirmación molecular y como posible indicación terapéutica. En pacientes con estudios no concluyentes puede plantearse la realización de otras pruebas diagnósticas, como el potencial nasal intraepitelial si se excluyen otros diagnósticos.

Modificado de De Boeck[14].

Bibliografía

1. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. Lancet. 2009; 373(9678): 1891-904.
2. The UK Cystic Fibrosis Gene Theraphy Consortium (2019). Recuperado de https://www.cfgenetherapy.org.uk)
3. Bergeron C, Cantin AM. Cystic Fibrosis: Pathophysiology of Lung Disease. Semin Respir Crit Care Med. 2019 Oct 28. doi: 10.1055/s-0039-1694021. [Epub ahead of print].
4. Quinton PM. Cystic fibrosis: lessons from the sweat gland. Physiology (Bethesda). 2007; 22: 212-25.
5. de Souza DAS, Faucz FR, Pereira-Ferrari L, Sotomaior VS, Raskin S. Congenital bilateral absence of the vas deferens as an atypical form of cystic fibrosis: reproductive implications and genetic counseling. Andrology. 2018; 6(1): 127-35.
6. Schmidt H, Girish S. Sweat Testing. NCBI Bookshelf. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing, 2019.
7. Fielbaum OD. Sweat test, technique and errors. Neumol Pediatr. 2016; 11(1): 19-22.
8. Eng W, LeGrys VA, Schechter MS, Laughon MM, Barker PM. Sweat-testing in preterm and full-term infants less than 6 weeks of age. Pediatr Pulmonol. 2005; 40(1): 64-7.
9. Elborn JS. Cystic fibrosis. Lancet. 2016; 388(10059): 2519-31.
10. Castellani C, Linnane B, Pranke I, Cresta F, Sermet-Gaudelus I, Peckham D. Cystic Fibrosis Diagnosis in Newborns, Children, and Adults. Semin Respir Crit Care Med. 2019; 40: 1-14.
11. Crossley JR, Elliott RB, Smith PA. Dried-blood spot screening for cystic fibrosis in the newborn. Lancet. 1979; 1(8114): 472-4.
12. Gartner S, Mondéjar-López P, Asensio de la Cruz Ó. Protocolo de seguimiento de pacientes con fibrosis quística diagnosticados por cribado neonatal. An Pediatr (Barc). 2019; 90(4): 251.
13. Vernooij-van Langen AM, Loeber JG, Elvers B, et al; CHOPIN Study Group. Novel strategies in newborn screening for cystic fibrosis: a prospective controlled study. Thorax. 2012; 67(04): 289-95.
14. De Boeck K, Amaral MD. Progress in therapies for cystic fibrosis. Lancet Respir Med. 2016; 4(08): 662-74.
15. Marson FAL, Bertuzzo CS, Ribeiro JD. Classification of CFTR mutation classes. Lancet Respir Med. 2016; 4(08): e37-e38.
16. Sun L, Rommens JM, Corvol H, et al. Multiple apical plasma membrane constituents are associated with susceptibility to meconium ileus in individuals with cystic fibrosis. Nat Genet. 2012; 44(05): 562-9.
17. Bombieri C, Seia M, Castellani C. Genotypes and phenotypes in cystic fibrosis and cystic fibrosis transmembrane regulator-related disorders. Semin Respir Crit Care Med. 2015; 36(2): 180-93.
18. Munck A, Mayell SJ, Winters V, et al; ECFS Neonatal Screening Working Group. Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis (CFSPID): a new designation and management recom- mendations for infants with an inconclusive diagnosis following newborn screening. J Cyst Fibros. 2015; 14(06): 706–13.
19. Castellani C, Cuppens H, Macek M Jr, et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. J Cyst Fibros. 2008; 7(3): 179-1.
20. Clinical and Functional Translation of CFTR (CFTR2) Project. Available at: http://www.cftr2.org
21. Collaco JM, Cuting GR. Update on gene modifiers in cystic fibrosis. Curr Opin Pulm Med. 2008; 14(6): 559-66.

3

AFECTACIÓN PULMONAR EN EL PACIENTE CON FIBROSIS QUÍSTICA

Dra. Ainhoa Gómez Bonilla, Dra. Beatriz Gómez Crespo y Dra. Leire Serrano Fernández
Unidad de fibrosis quística de adultos. Servicio de Neumología
Hospital Universitario Cruces (Bilbao)

Introducción

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad multisistémica con afectación pulmonar, digestiva, de las glándulas sudoríparas y del sistema reproductor. A pesar de tratarse de una enfermedad con implicación de múltiples órganos, es la afectación pulmonar la responsable de la mayor parte de la morbimortalidad de la FQ en nuestros días. En los últimos 20 años se ha avanzado enormemente en el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad, tras la descripción del defecto en la reabsorción del cloro en las células epiteliales por Quinton[1], y posteriormente con la localización del gen que codifica la proteína reguladora de conductancia transmembrana de la FQ o *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR)[2], y la descripción de su estructura y de las diferentes mutaciones de clase. A pesar de ello, la forma exacta en que la disfunción de dicha proteína produce la afectación patológica que conocemos no está del todo clarificada. En la actualidad, la hipótesis más plausible, con las evidencias de las que se dispone, basa la patogenia en 3 pilares fundamentales: la afectación del aclaramiento mucociliar, la colonización bacteriana y la inflamación local, que desarrollaremos a continuación.

Etiopatogenia de la afectación pulmonar

Como se ha comentado, el defecto fundamental reside en las variantes patogénicas del gen que codifica el CFTR. La deficiencia de función de esta proteína se relaciona con una alteración en el transporte iónico, que a nivel pulmonar se traduciría en una deshidratación del líquido de la superficie de la vía aérea, y con ello, en una alteración en el aclaramiento mucociliar, siendo éste el primer hallazgo fisiopatológico en la enfermedad. Así, en una serie publicada en 1949 con datos de autopsias de lactantes fallecidos por íleo meconial, se objetivó que cuando la muerte se producía fuera del periodo perinatal, pero antes del año de vida, la lesión fundamental en el pulmón era la presencia de tapones mucosos en las vías aéreas, previo al desarrollo de inflamación neutrofílica, estrechamiento de vías aéreas e infección crónica[3].

La acumulación de secreciones espesas en la superficie del epitelio respiratorio obstruye las vías aéreas y dificulta la eliminación de bacterias de los pulmones, permitiendo que se establezca la infección y, con ello, la inflamación crónica de las vías aéreas[4]. Una respuesta inflamatoria desproporcionada, relacionada con la intensidad de la infección bacteriana, sería la responsable de la mayoría de las alteraciones pulmonares encontradas en la FQ. Se produciría una progresiva respuesta inflamatoria, con altas concentraciones de neutrófilos en vías aéreas, que liberarían grandes cantidades de mediadores proinflamatorios y quimiotácticos, perpetuando la exagerada respuesta inflamatoria, y produciendo lesión epitelial y estrés oxidativo local, con el consecuente desarrollo de bronquiectasias y obstrucción crónica progresiva al flujo aéreo. No obstante, actualmente hay evidencias que sugieren que no sería la infección bacteriana la única responsable del desarrollo de la inflamación, existiendo datos que orientan a que ésta estaría presente desde los primeros meses de vida antes de la presencia de infección[5], sin quedar claramente establecida la causa de la misma ni su significación patogénica, y postulándose como otros posibles responsables la infección vírica o incluso el reflujo gastroesofágico en los primeros meses de vida.

En cuanto a la colonización bacteriana en la FQ, se ha constatado un sobrecrecimiento de determinadas bacterias en el tracto respiratorio inferior, como son *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* y, sobre todo, *Pseudomonas aeruginosa*. Además del defecto en el aclaramiento mucociliar, se ha descrito la presencia de receptores celulares que

facilitarían la adherencia bacteriana, el aumento de electrolitos y la inhibición de las defensinas, que favorecerían el crecimiento bacteriano y la presencia de moco con baja concentración de oxígeno, relacionado con la formación de biopelículas. En los enfermos con FQ, así como en otras enfermedades respiratorias, se describe un proceso denominado colonización patogénica, que hace referencia al efecto lesivo que se produce como consecuencia del sobrecrecimiento bacteriano y el desencadenamiento del círculo vicioso de inflamación ya descrito. Este fenómeno es especialmente conocido en el caso de la *Pseudomonas*.

Por lo tanto, la patogénesis de la enfermedad pulmonar en la FQ es compleja y subyacen varios mecanismos implicados en su desarrollo, no todos ellos demostrados *in vivo*, donde el daño inicial estaría en la dificultad de aclaramiento mucociliar, con una inflamación local ya presente desde el inicio de la enfermedad, perpetuada por la colonización bacteriana y una respuesta inflamatoria exagerada, responsable de las alteraciones pulmonares de los pacientes.

Pruebas complementarias respiratorias

Para la correcta monitorización de la enfermedad, la valoración de la progresión y la detección de posibles complicaciones, existe una serie de pruebas radiológicas, funcionales y de laboratorio que nos van a proporcionar una valiosa información. Sobre la periodicidad de realización de cada una de ellas en el seguimiento del paciente, existe consenso claro acerca de las muestras microbiológicas y la valoración funcional, que se deberían realizar en cada consulta, y otras de manera anual (por ejemplo, analítica), mientras que existen otras pruebas cuya frecuencia de realización no está determinada (TAC torácica). Nos centraremos fundamentalmente en aquellas pruebas básicas, validadas y más accesibles desde cualquier Unidad de FQ.

Pruebas de imagen

Las dos pruebas radiológicas utilizadas en la valoración de la enfermedad son la radiografía simple de tórax y la TAC torácica. Otras pruebas, como la resonancia magnética, tienen en la actualidad un campo de desarrollo muy importante, como alternativa de baja radiación.

Radiografía simple: su papel en la valoración de la afectación pulmonar es muy limitado y en la actualidad ha quedado restringido al diagnóstico

de ciertas complicaciones agudas, como podrían ser las atelectasias y el neumotórax.

TAC torácica: en su modalidad de alta resolución (TACAR) es la prueba más validada y sensible para el estudio de atrapamiento aéreo en fases tempranas de la enfermedad y de alteraciones estructurales. Para constatar el atrapamiento aéreo, se precisa de un control de volúmenes pulmonares, con maniobra inspiratoria y espiratoria (bajo sedación en niños menores a 4-5 años, y con respiración voluntaria a partir de los 5 años, idealmente monitorizada por un fisioterapeuta). Los daños estructurales detectados en la TAC son, al inicio, los engrosamientos de pared de vías aéreas, que ya pueden objetivarse desde fases tempranas. Posteriormente se produce la progresión hacia bronquiectasias, que ya se detectan en más del 75% de los niños en edades escolares tempranas, y pueden llegar a ocupar el 40% del volumen pulmonar total en estadios finales. Para valorar los cambios estructurales en el tiempo, se han propuesto diferentes sistemas de puntuación, siendo el más usado el descrito por Bhalla en 1991. El papel más controvertido de la TAC es la exposición a radiación, que limita la periodicidad con la que realizarlo. En la actualidad, los nuevos tomógrafos multidetector permiten imágenes de mayor calidad, con protocolos de baja radiación que se empiezan a realizar en algunas unidades de manera bianual desde edades tempranas.

Pruebas de función respiratoria

En la actualidad, la prueba más útil de que disponemos para detectar la enfermedad de pequeña vía aérea sigue siendo la espirometría forzada. Dentro de la misma, el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) se considera el *gold standard* para evaluar la progresión de la enfermedad. En diversos estudios longitudinales se observa una pérdida de FEV1 de alrededor del 2% por año en el curso natural de la enfermedad. Además, el FEV1 ha demostrado ser el mejor predictor individual de supervivencia y morbimortalidad, predice el deterioro funcional y es un parámetro utilizado en la selección de pacientes candidatos a trasplante pulmonar. La espirometría forzada, además, permite valorar de forma precoz la afectación de la pequeña vía aérea, con la medida de los flujos mesoespiratorios. Su mayor limitación es la necesidad de colaboración, y por lo tanto, no es posible realizarla en menores de 5-6 años. En este rango de edad se pueden utilizar otras técnicas que permiten detectar afectación temprana de vía distal, como el índice de aclaramiento pulmonar (LCI) y la oscilometría forzada.

Existen otras pruebas funcionales que pueden aportar datos añadidos sobre la enfermedad, pero que no se suelen realizar en la práctica habitual y requieren de laboratorios más específicos, como podrían ser el estudio de volúmenes pulmonares o las pruebas de tolerancia al ejercicio (prueba de esfuerzo, test de la marcha).

Pruebas de laboratorio

Estudio microbiológico: se realiza mediante esputo en niños mayores y adultos, o mediante frotis faríngeo en niños más pequeños o pacientes no expectoradores. Debería realizarse en cada consulta, para detectar de forma precoz microorganismos potencialmente patógenos, con repercusión sobre la historia natural de la enfermedad y que puedan requerir un tratamiento específico. Además, se recomienda la realización del cultivo de micobacterias de manera anual, para detectar fundamentalmente la presencia de micobacterias no tuberculosas, con una prevalencia mayor a la de la población general. Las técnicas más invasivas, como el lavado bronquioalveolar, quedarían relegadas para los casos de exacerbación sin respuesta a tratamiento o en aquellos pacientes donde se precisa una muestra microbiológica y no es posible obtenerla por métodos menos invasivos.

Analítica y serologías: en paciente estables se recomienda realizarlas al menos una vez al año, incluyendo, además de la bioquímica general, hematimetría y coagulación, la realización de perfiles férricos, niveles de vitaminas y serologías específicas para detectar aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA).

Manifestaciones clínicas respiratorias y complicaciones[6,7]

Con la implantación del cribado neonatal de la FQ, las manifestaciones clínicas de la enfermedad han variado, así como su aparición a lo largo del tiempo, ya que permite un tratamiento precoz y agresivo desde el inicio. Además, conocemos formas de enfermedad muy variables, desde la clásica grave con malabsorción y síntomas respiratorios desde poco después del nacimiento, hasta formas atípicas o monosintomáticas, sin apenas repercusión respiratoria. En aquellos lugares donde no se realiza cribado neonatal, los síntomas respiratorios son la primera manifestación hasta en el 40% de los casos. La edad de comienzo de los síntomas respiratorios es muy variable y en la mayoría de los casos se relaciona con la gravedad

de la mutación responsable de la enfermedad, pudiendo aparecer síntomas respiratorios a los pocos meses del nacimiento o iniciarse en adolescentes o adultos jóvenes.

En este apartado hablaremos de las manifestaciones típicas de la forma clásica, así como de las complicaciones respiratorias más frecuentes en esta enfermedad.

Enfermedad supurativa crónica

En la edad preescolar aparece una tos seca con episodios de dificultad respiratoria y sibilantes, con escasa respuesta al tratamiento. La tos progresivamente se hace persistente, acompañándose de esputo purulento y viscoso, que manifiesta la presencia de bronquiectasias en la vía aérea. Esta progresiva destrucción e inflamación conlleva una obstrucción bronquial progresiva, provocando datos de hiperinsuflación y aumento del diámetro de la cavidad torácica, con desarrollo de tórax en tonel y *pectus carinatum*.

Hiperreactividad bronquial

Muchos pacientes con FQ manifiestan hiperreactividad bronquial, con episodios de sibilantes que responden a broncodilatadores, así como respuesta positiva en espirometría.

Neumotórax

El neumotórax espontáneo se describe en el 4% de los pacientes. El riesgo aumenta con la edad y con el grado de obstrucción; otros factores asociados se describen en la TABLA 3-1. Su mecanismo de producción tiene varias causas: por un lado, la obstrucción secundaria a las secreciones produce atrapamiento y aumento de volumen residual, con un progresivo incremento de la presión alveolar, con paso de aire al intersticio y de ahí a mediastino y pleura; por otro lado, existen bullas subpleurales que pueden

Tabla 3-1 Factores asociados al desarrollo de neumotórax[8]

P. aeruginosa.
Burkholderia cepacia.
Aspergillus fumigatus.
FEV1 <40% predicho.
Aspergilosis broncopulmonar alérgica.
Hemoptisis masiva.
Tratamiento con DNAasa nebulizada.
Tratamiento con tobramicina inhalada.
Insuficiencia pancreática.
Alimentación por gastrostomía.

romperse de similar forma al neumotórax espontáneo de los pacientes sin FQ. La clínica típica es de dolor torácico y dificultad respiratoria, y radiológicamente puede existir más dificultad para objetivarlo en toda su magnitud en la radiografía simple por las adherencias pleurales. El tratamiento no difiere del de un neumotórax no relacionado con FQ, y la realización de pleurodesis no contraindica la posibilidad de trasplante pulmonar, aunque hay que evitar las pleurodesis abrasivas extensas y la infiltración de sustancias esclerosantes, por el mayor riesgo de sangrado en el explante. La recurrencia es frecuente, sobre todo ipsilateral (59-90%).

Hemoptisis

La hemoptisis leve es frecuente durante las exacerbaciones infecciosas en la FQ, relacionada con el daño estructural en la vía aérea, y la posibilidad de coagulopatía añadida por déficit de absorción de la vitamina K y la hepatopatía relacionada con la enfermedad. Además, es frecuente la recidiva (hasta en el 20% de los casos). En estas formas leves, habitualmente se aconseja el cese de la rehabilitación, la suspensión de antiinflamatorios no esteroideos y el tratamiento antibiótico de la exacerbación. Ocasionalmente se producen cuadros de hemoptisis masiva (>240 ml en 24 horas o episodios recurrentes de más de 100 ml al día, varios días), que se describen en aproximadamente el 1% de los casos. La mayoría cesan espontáneamente, pero se recomiendan las mismas medidas de la forma leve, añadiendo el cese de las nebulizaciones de mucolíticos. En algunos casos se deberá realizar una embolización selectiva de arterias bronquiales, recomendándose por delante de la broncoscopia (TABLA 3-2). La embolización tiene altas tasas de efectividad (75-93%), pero a pesar de la misma, la recurrencia es muy frecuente, en prácticamente la mitad de los casos. La cirugía es excepcional, dada la alta eficacia de la embolización.

Tabla 3-2 Indicaciones de embolización arterial en hemoptisis por fibrosis quística[9]

Hemorragia >300 ml en 24 horas.
Tres o más sangrados de 100 ml en una semana.
Hemoptisis muy frecuentes, con interferencia en la vida normal del paciente.
Hemoptisis que interfieren en la realización de la fisioterapia o en el tratamiento domiciliario.

Aspergilosis broncopulmonar alérgica

La aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) es una enfermedad causada por hipersensibilidad a *Aspergillus fumigatus*, que es especialmente frecuente y relevante en la FQ. La prevalencia exacta varía según las diferentes series publicadas (6-25%), y esta variabilidad está relacionada con la ausencia de criterios unificados para la definición de la misma. En la actualidad se aceptan los descritos en 2003 en la Conferencia de Consenso de la Sociedad Americana de FQ (TABLA 3-3). El diagnóstico no suele ser fácil, ya que muchas manifestaciones de la ABPA son también propias de la FQ. El tratamiento debe iniciarse lo más precozmente posible para evitar la progresión de la enfermedad. Se basa en dos pilares fundamentales: los corticoides sistémicos para reducir el componente inflamatorio, y los antifúngicos para disminuir la carga de *Aspergillus*. Se inicia tratamiento con prednisona o equivalente a dosis de 1 mg/kg/día, para irla disminuyendo progresivamente en un plazo de 2-3 meses, en función de respuesta clínica, los valores séricos y los hallazgos radiológicos. A dicho tratamiento se añaden azoles, fundamentalmente itraconazol o voriconazol.

Hipertensión pulmonar o *cor pulmonale*

Como en otras enfermedades respiratorias progresivas que cursan en sus estadios avanzados con hipoxemia grave, se puede producir un fallo cardiaco derecho crónico, con síntomas como cianosis, hepatomegalia,

Tabla 3-3 Criterios diagnósticos de ABPA[10]

Deterioro clínico agudo o subagudo*. • Tos. • Sibilancias. • Intolerancia al ejercicio. • Asma inducida por ejercicio. • Aumento de la expectoración. • Empeoramiento de lafunción pulmonar.
IgE >1.000 UI/ml, si no recibe tratamiento con corticoides sistémicos**.
Reacción cutánea inmediata frente a *Aspergillus* (*prick test* >3 mm)*** o presencia de Ac IgE específicos frente a *Aspergillus fumigatus*.
IgG específica o precipitinas frente a *Aspergillus fumigatus*.
Anomalías nuevas o recientes en la radiografía de tórax (infiltrados o tapones mucosos), o en la TACAR, que no se resuelven con antibióticos y fisioterapia.

*No atribuible a otra causa.
**Si es así, repetir una vez suspendido el tratamiento.
***Sin recibir antibióticos sistémicos.

disnea o edemas en miembros inferiores. Requiere la asociación de diuréticos y el manejo de la insuficiencia respiratoria, pero es cierto que se asocia con una menor esperanza de vida en los siguientes cinco años, y su mejor opción terapéutica es el trasplante pulmonar o cardiopulmonar.

Infecciones pulmonares

Patogénesis de la colonización/infección broncopulmonar[11]

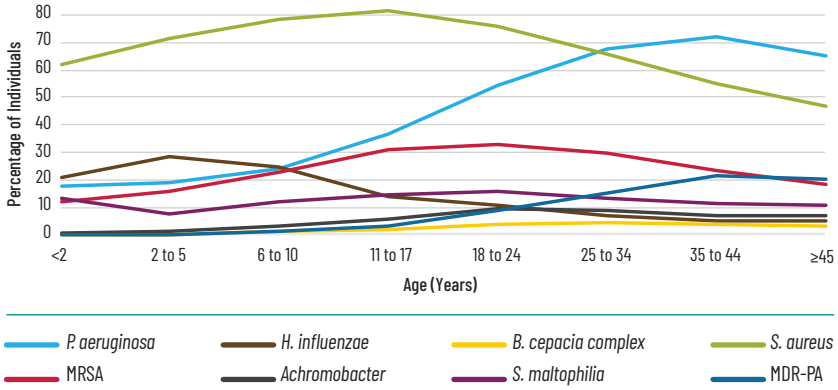
Como ha sido comentado previamente, los pacientes con FQ tienen mayor riesgo de colonización e infección del tracto respiratorio debido a distintos mecanismos: el defecto en el aclaramiento mucociliar con estancamiento de moco que favorece la proliferación bacteriana y la respuesta inflamatoria local exagerada. A esto se añaden: una mala penetración de los antibióticos en las secreciones purulentas espesas; la posibilidad de creación de resistencia a antibióticos innata o adquirida; defectos en las defensas asociados a la FQ; y la producción de *biofilms* por las bacterias.

Por lo tanto, debido a todos estos condicionantes, el paciente con FQ padecerá un cuadro de infección broncopulmonar crónica que se irá exacerbando a lo largo de su vida y que, a pesar de los avances en la antibioterapia y en el tratamiento con agentes mucolíticos y enzimas que rompen el ADN acumulado, sigue siendo, con diferencia, la causa principal de su peor calidad de vida y menor expectativa de supervivencia. Por ello, se debe hacer un seguimiento estrecho, con cultivos de esputo periódicos para detectar la colonización/infección precoz y tratar de erradicarla.

Cronoinfección broncopulmonar en la fibrosis quística

Dependiendo de la edad, existe una secuencia más o menos establecida de infección bronquial. En la primera década de la vida, es frecuente el aislamiento de *S. aureus*, que posteriormente será relevado por *P. aeruginosa*. En la edad adulta, más del 60% de los pacientes están crónicamente colonizados por este microorganismo y en la mayoría de los casos se aísla en su morfotipo mucoide. Como consecuencia del tratamiento antimicrobiano repetido en los pacientes adultos y del deterioro de la función pulmonar, se favorece el desplazamiento de los patógenos bacterianos habituales y se aíslan con mayor frecuencia bacilos gramnegativos no fermentadores, entre los que destacan *Stenotrophomonas maltophilia, Achromobacter* spp. y *Burkholderia cepacia* (FIGURA 3-1). El tratamiento prolongado con antimicrobianos en la edad adulta también facilita el asentamiento de levaduras y

Figura 3-1 Prevalencia de bacterias identificadas en las secreciones respiratorias de pacientes con fibrosis quística, por cohorte de edad[13]



P. aeruginosa: *Pseudomonas aeruginosa*; *H. influenza*: *Haemophilus influenza*; *B. cepacia complex*: *Burkholderla cepacia complex*; *S. aureus*: *Staphylococcus aureus*; MRSA: methicillin-resistant *S. aureus*; *Achromobacter*: *Achromobacter xylosoxidans*; *S. maltophilia*: *Stenotrophomonas maltophilia*; MDR-PA: multidrug-resistant *P. aeruginosa*.

hongos filamentosos, así como de micobacterias atípicas, que complican aún más el patrón de colonización bronquial. Por último, el patrón de colonización bronquial no siempre es monomicrobiano y hasta en el 70% de los pacientes pueden coexistir diferentes patógenos. En más del 50% de ellos aparecen simultáneamente *S. aureus* y *P. aeruginosa*[12].

Se diferencian 3 fases en la infección respiratoria en la FQ[14]:

- **Infección inicial (primoinfección):** primer cultivo positivo para un microorganismo potencialmente patógeno. Se considera erradicación cuando se obtienen, al menos, 2 cultivos negativos realizados a partir de 1-2 semanas tras finalizar el tratamiento y, al menos, separados 2-4 semanas entre sí.
- **Infección intermitente:** se obtienen resultados intermitentemente positivos y negativos en cultivos consecutivos después de una infección inicial. Puede reflejar una infección permanente con bajos niveles cuantitativos, heterogeneidad en la procedencia de las muestras, o erradicación aparentemente transitoria, pero con colonización persistente de los senos paranasales que provoca reinfecciones intermitentes
- **Infección crónica:** es habitual en la enfermedad avanzada, siendo el microorganismo más frecuente *P. aeruginosa*. Las exacerbaciones, de causas mal conocidas, suelen coincidir con un aumento de la carga bacteriana o variaciones antigénicas.

Principales microorganismos implicados en la colonización-infección broncopulmonar crónica[12] (TABLA 3-4)

Pseudomonas aeruginosa. Es, con diferencia, el microorganismo más frecuente en estos pacientes. La prevalencia de *P. aeruginosa* aumenta con la edad, estando crónicamente infectados más del 60% de los pacientes adultos. La colonización-infección por *P. aeruginosa* se relaciona claramente con mayor morbilidad y mortalidad en el paciente con FQ. Se ha evidenciado un progresivo deterioro de la función pulmonar y una disminución de la supervivencia, y se ha comprobado que su adquisición en edades tempranas influye negativamente en el pronóstico de la enfermedad. Inicialmente, la colonización del tracto respiratorio se produce por morfotipos no mucosos, generalmente sensibles a los antimicrobianos, y se presenta con una baja densidad bacteriana. Con posterioridad, y durante un período de tiempo variable, los cultivos de las muestras respiratorias pueden ser intermitentes. Una vez establecida la infección pulmonar crónica resulta prácticamente imposible conseguir la erradicación. El crecimiento en forma de biopelículas confiere al microorganismo una notable resistencia, tanto a los tratamientos antibióticos como a la propia respuesta inmunitaria del paciente, que favorece su persistencia. Además, P. aeruginosa tiene una extraordinaria capacidad de desarrollar resistencia mediante mutaciones cromosómicas a prácticamente todos los antibióticos utilizados.

Staphylococcus aureus. Es el principal patógeno aislado durante los primeros 10 años de vida, y alcanza su mayor prevalencia (>60%) en el grupo de 6-10 años de edad. La terapia antiestafilocócica ha conseguido en las últimas décadas una notable reducción de la morbilidad y la mortalidad

Tabla 3-4 Microorganismos aislados en secreciones respiratorias de pacientes con FQ13

Microorganismo	% pacientes con cultivo +
Staphylococcus aureus SARM	70,7% 25,9%
Pseudomonas aeruginosa *P. aeruginosa multirresistente*	45,7% 8,2%
Stenotrophomonas maltophilia	12,9%
Burkholderia cepacia complex	2,5%
Achromobacter xylosoxidans	5,8%
MNT	12,7%

por este microorganismo. Por otro lado, en los últimos años está aumentando el porcentaje de pacientes con FQ colonizados por *S. aureus* resistente a meticilina (SARM), pasando del 9,2% en 2002 al 25,9% en 2017[15]. Otro fenómeno preocupante desde el punto de vista de la resistencia a antibióticos es la alta prevalencia de cepas hipermutadoras de *S. aureus* en los pacientes con FQ, al igual que ocurre para *P. aeruginosa*.

Haemophilus influenzae. Tercer microorganismo más frecuentemente aislado en los pacientes con FQ, después de *P. aeruginosa* y *S. aureus*. *H. influenzae* puede colonizar hasta al 30% de los pacientes con FQ. Su incidencia es mayor en los niños de menor edad, si bien también puede aislarse en los pacientes adultos. Las cepas de *H. influenzae* que se aíslan en el paciente con FQ son típicamente no capsuladas, característica común con las encontradas en otras enfermedades respiratorias que cursan con cronicidad. Por ello, la vacuna conjugada contra *H. influenzae* tipo b no tendría utilidad en la prevención de la colonización en el paciente con FQ. El biotipo más frecuentemente aislado en estos pacientes es el I, que es uno de los que conllevan una mayor virulencia.

***Burkholderia cepacia complex* (BCC).** Los organismos identificados como *B. cepacia* forman un grupo muy heterogéneo, y constituyen un complejo de especies fenotípicamente similares. Hay al menos 9 variedades genómicas dentro del complejo. La mayoría de los aislamientos de pacientes con FQ se incluyen dentro de *B. cenocepacia* y *B. multivorans*. Con frecuencia, la infección pulmonar producida por esta bacteria es crónica, difícil de tratar con antimicrobianos por su multirresistencia, y conlleva una mayor morbimortalidad. La infección crónica por BCC también está asociada a un declive más rápido de la función pulmonar y a menor supervivencia. Algunos de los pacientes infectados por BCC pueden desarrollar el denominado "síndrome cepacia", una variedad de neumonía necrotizante fulminante con una mortalidad elevada. Algunas especies de *Burkholderia* son más propensas a causar este síndrome, como la *Burkholderia cenocepacia*, *B. multivorans* y *B. dolosa*.

Stenotrophomonas maltophilia, Achromobacter spp. y otros bacilos gramnegativos no fermentadores, como *S. maltophilia* y *Achromobacter xylosoxidans*, se encuentran más frecuentemente que *B. cepacia complex* en pacientes con FQ y enfermedad pulmonar avanzada, pero generalmente son menos virulentos.

Micobacterias no tuberculosas (MNT). Los pacientes con FQ tienen un riesgo mayor de sufrir colonización-infección respiratoria por MNT, probablemente debido a bronquiectasias e infecciones crónicas y recurrentes del pulmón. La incidencia de cultivos positivos para MNT en pacientes

con FQ ha aumentado sustancialmente en los últimos años. Las especies que se aíslan más frecuentemente son *M. avium complex* (MAC): *M. avium*, con mayor frecuencia que *M. intracellulare*, seguida de *M. abscessus*. La especie más virulenta es *M. abscessus*. La edad de los pacientes parece influir en la frecuencia y las especies de MNT aisladas. En menores de 10-12 años, la prevalencia sería del 4-5%. La prevalencia va aumentando con la edad, siendo de más del 15% en mayores de 15 años, lo que puede ser un reflejo de la cada vez mayor longevidad de los pacientes con FQ.

Aspergillus* y hongos *levaduriformes. La prevalencia de *Aspergillus* en muestras respiratorias de pacientes con FQ varía desde el 6 al 57% según la edad (suele aparecer durante la adolescencia), el lugar de residencia (afecta más a pacientes del medio rural) o las condiciones climáticas (mayor incidencia en zonas costeras). En aproximadamente el 75% persiste en cultivos sucesivos y su aislamiento normalmente representa colonización pulmonar. En el 2-10% de estos pacientes, la principal complicación es la aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA), una hipersensibilización a los antígenos de *Aspergillus* con estimulación de la respuesta inmunitaria celular y producción de anticuerpos específicos. La especie mayoritaria es *Aspergillus fumigatus*, aunque otras especies también se han descrito en una proporción mucho menor. *Scedosporium apiospermum* (3-8,6%) sería el segundo en importancia en algunas series. Las levaduras se aíslan con mayor frecuencia, el 75-78% de los pacientes con FQ, y *Candida albicans* es la especie mayoritaria. Se presenta en pacientes que reciben tratamiento prolongado con antibióticos o glucocorticoides.

Tratamiento de la infección pulmonar

El objetivo principal de abordaje de la infección respiratoria será intentar frenar el deterioro de la función pulmonar, controlar la clínica y facilitar el drenaje de secreciones. Los tratamientos antibióticos son la base de la infección bronquial tanto aguda como crónica de estos pacientes.

Tratamiento de la agudización infecciosa. Los antibióticos son la base de este tratamiento, al facilitar la eliminación de las secreciones y el broncoespasmo asociado. En la reagudización leve-moderada debe utilizarse la vía oral, con antibióticos de amplio espectro que cubran los gérmenes más comúnmente aislados en estos pacientes, habitualmente en ciclos de 14 días. En la grave, se requiere tratamiento intravenoso con uno o más fármacos a dosis altas durante 14 a 21 días para intentar conseguir la máxima eficacia con la mínima inducción de resistencias (TABLA 3-5).

Tabla 3-5 Tratamiento antibiótico en las agudizaciones[16]

Comentario	Tratamiento de elección	Tratamiento alternativo	Duración
Agudización leve			**10-21 días**, salvo para: • Azitromicina, se recomienda 3-5 días. • *P. aeruginosa*, se recomienda 14-21 días.
H. influenzae	Amoxicilina-clavulánico 875 mg/8 h vo	• Amoxicilina 1-2 g/8 h vo o • Ciprofloxacino 750 mg/12 h vo o • Azitromicina 500 mg/24 h vo o • Cefdítoren 200-400mg/l 2 h vo	
S. aureus	Cloxacilina 500-1.000 mg/6 h vo	• Amoxicilina-clavulánico 875 mg/8 h vo • Cotrimoxazol 160/800 mg/12 h vo	
SARM	Linezolid 600 mg/12 h vo	• Cotrimoxazol 160/800mg/12 h vo • Clindamicina 300-450 mg/6-8 h vo • Tedizolid 200 mg/24 h vo	
P. aeruginosa	Ciprofloxacino 750 mg/12 h vo	• Levofloxacino 750 mg/24 h vo o 500 mg/12 h vo	
Agudización grave, sin respuesta a vo o por microorganismos resistentes			**14-21 días**
H. influenzae	Amoxicilina-clavulánico 1-2 g/8 h iv	• Ceftriaxona 2 g/24 h iv	
S. aureus	Cloxacilina 1-2 g/4-6 h iv	• Amoxicilina-clavulánico 1-2 g/8 h iv o • Vancomicina 15-20 mg/kg/8-12 h iv	
SARM	Linezolid 600 mg/12 h iv	• Vancomicina 15-20 mg/kg/8-12 h iv o • Ceftarolina 600 mg/12 h iv	
P. aeruginosa	Ceftazidima 2 g/8 h iv + Tobramicina 5-10 mg/kg/24 h iv	• Imipenem 1 g/8 h iv o • Piperacilina/tazobactam 4 g/8 h iv o • Aztreonam 2 g/8 h iv o • Cefepime 2 g/8 h iv o • Meropenem 2 g/8 h iv o • Ciprofloxacino 400 mg/12 h iv + • Amikacina 15-20 mg/kg/24h iv o • Gentamicina 5-7 mg/kg/24 h iv • Ceftolozano/tazobactam 1-2 g/8 h iv	

iv: vía intravenosa; **SARM:** *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina; **vo:** vía oral.
En caso de tratamiento empírico hay que cubrir microorganismos previamente aislados y modificar posteriormente en función del cultivo de esputo.

Tratamiento de la colonización/infección bronquial crónica. Se considera colonización/infección bronquial crónica al aislamiento de un germen en el esputo al menos en tres cultivos sucesivos durante un período de 6 meses. La elección del antibiótico y la vía de administración dependen del germen aislado en esputo, de forma repetida, en fase estable.

En aquellos pacientes en fase estable con primer aislamiento de *P. aeruginosa* en esputo, se debe iniciar un tratamiento combinado con quinolonas orales y tobramicina o colistina inhaladas, con la finalidad de retrasar la infección bronquial crónica (TABLA 3-6).

En pacientes con infección bronquial crónica, el tratamiento se basa en la administración prolongada de antibióticos y en facilitar el drenaje de las secreciones. El objetivo es romper el círculo vicioso de infección-inflamación reduciendo tanto la carga bacteriana como la respuesta inflamatoria y, con ello, el volumen y la purulencia del esputo, el número y la gravedad de las agudizaciones, así como el deterioro de la función pulmonar. La elección del antibiótico depende del microorganismo causante de la infección y de su antibiograma. La pauta y el tiempo de administración dependen del control de la infección. La vía de administración puede ser oral o inhalada, aunque en el caso de infección bronquial crónica por *P. aeruginosa* la vía de administración antibiótica más frecuentemente recomendada es la inhalada. Los antibióticos actualmente comercializados

Tabla 3-6 Tratamiento en la primoinfección por *P. aeruginosa*[17]

Ciprofloxacino oral 15-20 mg/kg 2 veces/día, 2-3 semanas.	+	**Colistina inhalada 1 mes, 0,5-2 millones U, 2 veces/día.** **o** **Tobramicina inhalada 28 días, 300 mg, 2 veces/día.** **o** **Aztreonam inhalado 28 días, 75 mg, 3 veces/día.**

Realizar **cultivo 1-2 semanas después** de finalizar el tratamiento:

- Si es negativo: prolongar la misma pauta de tratamiento continuo con colistina (máximo 3-6 meses) o con 1-3 ciclos *on-off* con tobramicina o aztreonam (máximo 6 meses).
- Si es positivo: repetir la misma pauta de tratamiento o cambiar por otra combinación (ciprofloxacino + un antibiótico inhalado no utilizado en el primer ciclo). Realizar un nuevo cultivo 1-2 semanas después de finalizar el tratamiento y, si continúa siendo positivo, aplicar el protocolo de la infección crónica.

Tabla 3-7 Tratamiento de la infección crónica por *P. aeruginosa*[17]

Paciente estable	**Colistina inhalada** en tratamiento **continuo,** 0,5-2 millones U, 2-3 veces/día. **o** **Tobramicina inhalada** en **ciclos *on-off* cada 28 días**, 300 mg, 2 veces/día. **o** **Aztreonam inhalado** en **ciclos *on-off* cada 28 días**, 75 mg, 3 veces/día.
Exacerbación	**Leve**: antibiótico oral con actividad antipseudomonas, 2-3 semanas. **Grave**: ceftazidima i.v., 50-70 mg/kg/8 h, o cefepima i.v., 50 mg/kg/8 h durante 2-3 semanas + tobramicina i.v., 5-10 mg/kg/24 h o amikacina i.v., 30-35 mg/kg/24 h durante 2-3 semanas.

para tratamiento inhalado son la tobramicina, la colistina y el aztreonam. Generalmente se cicla entre 28 días de tratamiento antibiótico inhalado y 28 de descanso. En pacientes con deterioro importante de la función pulmonar y/o exacerbaciones frecuentes a pesar de tratamiento cíclico con un solo antibiótico inhalado, es común realizar una pauta continua de antibióticos inhalados, alternando 28 días de un antibiótico con 28 días de otro (TABLA 3-7).

Nuevos tratamientos moduladores del CFTR

Los moduladores del regulador transmembrana de conductancia de la proteína del CFTR son unas nuevas terapias que actúan mejorando la producción, el procesamiento intracelular y la función del defecto de proteína CFTR. Estas terapias representan un importante avance en el tratamiento de la enfermedad.

Todos los pacientes con FQ son subsidiarios de realizar el genotipado completo de su CFTR para determinar si sus variantes genéticas son tratables con la terapia moduladora del CFTR. Sus indicaciones y eficacia dependen de las variantes genéticas que afectan a cada paciente.

En la mayor parte de los ensayos clínicos se ha estudiado la mutación más prevalente, que es la F508del, y se han analizado las mejoras en función pulmonar, en reducción de las exacerbaciones y en calidad de vida. Los efectos a largo plazo en cuanto a seguridad y eficacia aún no

están claramente establecidos por la reciente incorporación de estos tratamientos.

Ivacaftor en monoterapia

Ivacaftor está autorizado en la Unión Europea para el tratamiento de pacientes con FQ de edad igual o superior a 2 años y que presenten alguna de las siguientes mutaciones de apertura (clase III): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N o S549R en al menos un alelo del gen CFTR. Asimismo, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con FQ que presenten una mutación R117H en el gen CFTR.

Lumacaftor-ivacaftor

Dirigido a pacientes homocigotos F508del, se creó el tratamiento que asocia un corrector como el lumacaftor con un potenciador como el ivacaftor. Han obtenido unos resultados más modestos en cuanto a mejoría de la función pulmonar y reducción de exacerbaciones.

La asociación lumacaftor-ivacaftor está indicada para el tratamiento de pacientes con FQ de 6 años de edad y mayores, homocigotos para la mutación F508del en el gen CFTR.

Tezacaftar-ivacaftor

Se ha desarrollado para pacientes homocigotos para la variante F508del, y consigue una ligera mejora de resultados, superior a la asociación de lumacaftor-ivacaftor. Está indicado para el tratamiento de pacientes con FQ de 12 años de edad o mayores, homocigotos para la mutación F508del o heterocigotos para la mutación F508del con una de las siguientes mutaciones en el gen regulador de la conductancia transmembrana de la FQ (CFTR): P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G y 3849+10kbC→T.

Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor

En noviembre de 2019, la FDA ha aprobado el uso de esta medicación en pacientes con FQ mayores de 12 años con F508del asociada a otra mutación con función mínima del CFTR. En este ensayo se describe una mejoría del FEV1del 14% respecto a placebo, una disminución de las exacerbaciones del 63%, y una disminución del cloro en sudor de 41,8 mmol/l. Sólo el 1% de los pacientes incluidos abandonaron por efectos adversos[21]. Está pendiente de aprobación por la EMA.

Ventilación mecánica no invasiva (VMNI)

En los pacientes con FQ, la mayor parte de los fallecimientos son por insuficiencia respiratoria. Las indicaciones de ventilación mecánica no invasiva son las mismas que en otras patologías respiratorias que presentan insuficiencia respiratoria crónica: se prescribe el apoyo respiratorio nocturno en pacientes con elevación de pCO_2 en sangre >50 mmHg, en pacientes en el que está optimizado previamente el tratamiento médico. El uso de VMNI puede mejorar los síntomas respiratorios y la tolerancia al ejercicio y disminuye la hipoventilación nocturna, aunque no se ha demostrado que aumente la supervivencia[22].

Su empleo ha supuesto una ayuda como puente al trasplante pulmonar y en el tratamiento de reagudizaciones, tanto en niños como en adultos. También se ha analizado el beneficio de la VMNI en el aclaramiento de secreciones durante el sueño o el ejercicio, y se ha observado que puede ser útil junto a otras técnicas de aclaramiento pulmonar, aunque no parece que tenga beneficios su uso durante el ejercicio[23]. Por tanto, la indicación de VMNI debe individualizarse en cada paciente.

Trasplante pulmonar

A pesar de los nuevos avances en el tratamiento de la FQ, la progresión de la caída de la función pulmonar conduce a la gran mayoría de afectados a un fallo respiratorio a lo largo de los años, precisando como una última opción terapéutica el trasplante pulmonar. La FQ es la segunda causa de trasplante bipulmonar (26%) según la *International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT).

El trasplante pulmonar es un procedimiento complejo, con una supervivencia a largo plazo del injerto pulmonar del 50% a los cinco años del trasplante pulmonar[24]. Por ello, es fundamental decidir adecuadamente el momento óptimo del trasplante.

Los pacientes con FQ deben cumplir los mismos requisitos generales en cuanto a indicaciones y contraindicaciones en el trasplante pulmonar (**TABLA 3-8 Y 3-9**). Como consideración especial, en la FQ pueden aparecer infecciones crónicas que pueden contraindicar el trasplante de manera absoluta (*Burkholderia cenocepacea*) o de forma relativa (*Mycobacterium abscessus*). Dados los escasos órganos disponibles y la impredecible evolución de la enfermedad en la fase avanzada de afectación pulmonar, los pacientes

Tabla 3-8 Criterios de derivación a valoración a centro trasplantador pulmonar

Función pulmonar con FEV1 <30%.
Rápido declive de la función pulmonar pese a correcto tratamiento.
Exacerbaciones severas repetidas.
Hemoptisis no controlable.
Neumotórax recidivante.
Ingresos en la UCI.

Tabla 3-9 Contraindicaciones absolutas para trasplante pulmonar

Neoplasia activa en los últimos 2 años.
Disfunción de órganos vitales.
Infección activa por *Mycobacterium tuberculosis*.
Infección pulmonar o sistémica no controlada.
Infección por virus de la hepatitis B o C no tratados con hepatopatía crónica .
Deformidad anatómica significativa de tórax o columna, o enfermedad neuromuscular.
Inestabilidad psiquiátrica.
Hábitos tóxicos: alcohol, tabaco, narcóticos en los últimos 6 meses.
Estado nutricional: IMC >35 kg/m^2.
Falta de adherencia a medicación.
Ausencia de soporte social.

deben ser remitidos para valoración a un centro trasplantador.

La decisión de entrar en lista de espera depende del centro trasplantador. La mortalidad en lista de espera de los pacientes con FQ es alta, pudiendo alcanzar en algunas series el 50%. En nuestro país, la mortalidad en lista de espera se mantiene en torno al 10%, debido a que existe la posibilidad de que cada programa pueda priorizar a nivel interno y nacional los casos que considere más graves.

El trasplante en la FQ tiene unas consideraciones especiales debido a que se trata de una enfermedad multisistémica, donde la patología extrapulmonar es menos grave, y son enfermos jóvenes motivados y concienciados a tomar medicación[25]. Estas comorbilidades persisten después del trasplante pulmonar y deben ser tenidas en cuenta, porque pueden agravarse por las medicaciones que se deben tomar para evitar el rechazo, o dificultar la dosificación de las mismas.

PUNTOS CLAVE

- La etiopatogenia de la enfermedad pulmonar en la FQ, basada en la alteración funcional de proteína CFTR, parece asentarse en la disfunción del aclaramiento mucociliar, la infección bronquial crónica y una exagerada respuesta inflamatoria local.
- Las manifestaciones pulmonares pueden aparecer en diferentes edades según el tipo de mutación, siendo frecuentes las complicaciones respiratorias, más prevalentes en estadios más avanzados y que suponen una importante fuente de morbimortalidad.
- La disfunción del aclaramiento mucociliar, la mala penetración de los antibióticos en las secreciones de espesas y la creación de resistencias a antibióticos favorecen que el paciente con FQ padezca un cuadro de infección broncopulmonar crónica que se irá exacerbando a lo largo de su vida.
- Los microorganismos causantes de infecciones en los pacientes con FQ varían según la edad y deterioro de función pulmonar del paciente, siendo *Pseudomonas aeruginosa* el causante más frecuente de la infección pulmonar crónica. Se debe instaurar tratamiento antibiótico con intención erradicadora desde el primer aislamiento en muestra respiratoria.
- Los nuevos tratamientos con los moduladores suponen un gran avance en la terapia de la FQ, y debemos realizar el genotipado completo previo para valorar si son subsidiarios de estas medicaciones.
- El trasplante pulmonar es la última opción terapéutica en los pacientes con FQ con enfermedad pulmonar muy avanzada.
- En la FIGURA 3-2 y la TABLA 3-10 se resumen las pautas terapéutica y de seguimiento de la afectación pulmonar en la fibrosis quística.

Figura 3-2 Algoritmo terapéutico

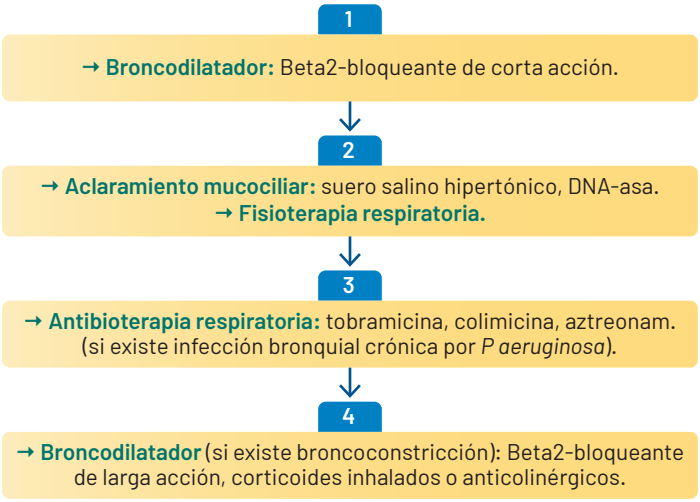


Tabla 3-10 Pautas de seguimiento respiratorio

Revisión programada cada 3 meses
Clínica: • Síntomas. • Exacerbaciones. • Adherencia medicamentosa. • Cumplimentación de la fisioterapia respiratoria.
Exploración física: • Saturación O_2. • IMC. • Auscultación cardiopulmonar.
Recogida de muestra de esputo o frotis nasofaríngeo: • Cultivo de bacterias. • Cultivo de hongos.
Medición de la función respiratoria: • Espirometría. • Niños >5 años y adultos.
Anualmente
• Analítica: perfil general, hepático, renal, hematimetría, serologías *Aspergillus*, IgE. • Radiografía de tórax. • Cultivo de miobacteria en esputo. • Revisión con el fisioterapeuta.

Bibliografía

1. Quinton PM. Chloride impremeability in cystic fibrosis. Nature. 1983; 301(5899): 421-2.
2. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. Science. 1989; 245: 1066.
3. Zuelzer WW. 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.
4. Donalson SH. Mucus clearance and lung function in cystic fibrosis with hypertonic saline. N Engl J Med. 2006; 354(3): 241-50.
5. Chmiel JF, Berger M, Konstan MW. The role of inflammation in the patho-physiology of CF lung disease. Clin Rev Allergy Immunol. 2002; 23(1): 5-27.
6. Salcedo A, Navarro M. Manifestaciones clínicas. En: Salcedo A, Gartner S, Giron, RM, García MD (Eds). Tratado de fibrosis quística. 2012; 149-60.
7. Katkin JP. Cystic fibrosis: Clinical manifestations of pulmonary disease. En: Mallory GB (Ed.), UpToDate. Recuperado en Noviembre 2019 desde https://www.uptodate.com/contents/cystic-fibrosis-clinical-manifestations-of-pulmonary-disease.
8. Flume PA, Strange C, Ye X, Ebeling M, Hulsey T, Clark LL. Pneumothorax in cystic fibrosis. Chest. 2005; 128(2): 720-28.
9. Flume PA, Yankansas JR, Ebeling M, Hulsey T, Clark LL. Massive hemoptisis in cysicfibrosis. Chest. 2005; 128(2): 729-38.
10. Stevens DA, Moss RB, Kurup VP, Knusten AP, Greenberger P, Judson MA, et al. ABPA in cystic fibrosis. State of the art: Cystic Fibrosis Consensus Conference. Clin Infect Dis.2003; 37(3): S225-64.
11. Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2003; 168: 918-51.
12. 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(2): 89-104.
13. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry: 2017 Annual Data Report, Bethesda, MD. Cystic Fibrosis Foundation, 2018.
14. 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(8): 316-24.
15. Salsgiver EL, Fink AK, Knapp EA, LiPuma JJ, Olivier KN, Marshall BC, et al. Changing Epidemiology of the Respiratory Bacteriology of Patients With Cystic Fibrosis. Chest. 2016; 149(2): 390-400.
16. Martinez-Garcia MA, Maíz L, Olveira C, Giron RM, De la Rosa D, Blanco M, et al. Normativa sobre el tratamiento de las bronquiectasias en el adulto. Arch Bronconeumol. 2018; 54(2): 88-98.
17. Cantón R, Máiz L, Escribano A, Olveira C, Oliver A, Asensio O, et al. Consenso español para la prevención y el tratamiento de la infección bronquial por Pseudomonas aeruginosa en el paciente con fibrosis quística. Arch Bronconeumol. 2015; 51(3): 140-50.
18. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Dřevínek P, et al,VX08-770-102 Study Group. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. N Engl J Med. 2011; 365(18): 1663-72.

19. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G, Huang X, Cipolli M, et al. TRAFFIC Study Group, TRANSPORT Study Group. Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. N Engl J Med. 2011; 373(3): 220-31.
20. Rowe SM, Daines C, Ringshausen FC, Kerem E, Wilson J, Tullis E, Nair N, et al. Tezacaftor-Ivacaftor in Residual-Function Heterozygotes with Cystic Fibrosis. N Engl J Med. 2017; 377(21): 2024.
21. Middleton PG, Mall MA, Drevinek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D. Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor for cystic fibrosis with a single Phe508del allele. New England J Med. 2019; 381: 1809-19.
22. Young AC, Wilson JW, Kotsimbos TC, Naughton MT. Randomised placebo controlled trial of non-invasive ventilation for hypercapnia in cystic fibrosis. Thorax. 2008; 63(1): 72.
23. Moran F, Bradley JM, Piper AJ. Non-invasive ventilation for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2017; 2: CD002769. Epub 2017 Feb 20.
24. Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, Lederer DJ, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014- an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation J Heart Lung Transplant. 2015; 34(1): 1-15.
25. Girón Moreno RM, Salcedo Posadas A. Monografía Neumomadrid (Volumen VIII/2005). Fibrosis Quística.

4

FIBROSIS QUÍSTICA DESDE LA INFANCIA

Dra. Rosa Ana Muñoz Codoceo
Jefe de Sección de Gastroenterología y Nutrición. Servicio de Pediatría
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús (Madrid)

Introducción. La fibrosis quística ha dejado de ser una enfermedad pediátrica

La incidencia de la fibrosis quística (FQ) en España no se conoce con exactitud porque no existe un registro nacional de pacientes. No obstante, se estima una incidencia de alrededor de uno de cada 5.000-8.000 recién nacidos vivos, siendo mayor en las comunidades situadas más al norte y al oeste.

Hasta la fecha, se han descrito unas 2009 mutaciones del gen, lo que ocasiona una gran variabilidad en la expresión de esta patología. Las complicaciones de la afección respiratoria son responsables del 80 por ciento de los fallecimientos de los pacientes. En la década de los 60, los niños con fibrosis quística morían en sus primeros cuatro años de vida; ahora, la edad media de supervivencia es de 41 años. Ha pasado de ser una enfermedad exclusivamente infantil a ser una enfermedad de adultos, compleja y multisistémica. Además, hay un aumento de la incidencia de patologías como la enfermedad hepática, o la malignización, que antes no tenía tiempo para expresarse.

Las unidades de fibrosis quística interdisciplinares y la utilización de nuevas modalidades terapéuticas han conseguido un diagnóstico precoz, una mejoría del estado nutricional y una disminución de las infecciones respiratorias y de la morbimortalidad[1-4].

Manifestaciones clínicas. Repercusión en el desarrollo y crecimiento del paciente pediátrico afectado de fibrosis quística

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 maldigestión pancreática, la malabsorción intestinal con diarrea crónica, la malnutrición secundaria y la neumopatía crónica. Sin embargo, 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 TABLAS 4-1 Y 4-2 [4].

Enfermedad respiratoria y sinusal

Es la responsable de la mayor proporción de morbilidad y mortalidad en FQ y, junto con la malabsorción, la forma de presentación clínica más frecuente, padeciéndola más del 95%. Aunque los pulmones suelen ser histológicamente normales en el momento del nacimiento, la mayoría de los pacientes presentan enfermedad pulmonar a partir de la lactancia o etapas tempranas de la infancia. Esto implica que el establecimiento precoz de terapias respiratorias

Tabla 4-1 Presentación de fibrosis quística por grupo etario. Características clínicas más frecuentes agrupadas según edad.

Recién nacido
Íleo meconial.
Ictericia prolongada.
Tos y taquipnea persistente.
Pobre ganancia de peso.
Menores de 2 años
Fallo de crecimiento.
Esteatorrea.
Infección respiratoria recurrente/ bronquiolitis.
Atelectasia persistente.
Edema/hipoproteinemia.
Prolapso rectal.
Síndrome depleción salina.
Niños
Malabsorción.
Fallo de crecimiento.
Tos crónica.
Infección pulmonar recurrente/ bronquiectasias.
Cultivo de secreción positivo para *Staphylococcus aureus*.
Pseudomonas.
Pólipos nasales.
Diagnóstico de FQ en familiar.
Adolescentes y adultos
Pólipos nasales.
Sinusitis crónica.
Bronquitis crónica/bronquiectasias.
Hipocratismo digital.
Azoospermia.
Cirrosis biliar.
Diabetes.
Litiasis vesicular.

Tabla 4-2 Características fenotípicas sugestivas de FQ.

Enfermedad sinopulmonar crónica
Colonización/infección persistente por microorganismos típicos de FQ (*Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Stenotrophomonas maltophilia* y *Burkholderia cepacia* complex).
Tos y producción de esputo purulento crónicos.
Anomalías persistentes en la radiografía de tórax (bronquiectasias, atelectasias, infiltrados, hiperinsuflación).
Obstrucción de vías aéreas manifestada por sibilancias y atrapamiento aéreo.
Poliposis nasal o alteraciones en los senos paranasales en radiografía o TAC.
Acropaquias.
Alteraciones gastrointestinales y nutricionales
Intestinal: íleo meconial, síndrome de obstrucción intestinal distal, prolapso rectal.
Pancreática: insuficiencia pancreática, pancreatitis aguda recurrente, pancreatitis crónica, alteración pancreática en pruebas de imagen.
Hepática: ictericia neonatal prolongada, enfermedad hepática crónica manifestada por síntomas clínicos o alteraciones histológicas de cirrosis biliar focal o cirrosis multilobulillar.
Nutricional: retraso en el crecimiento (malnutrición proteico-calórica), hipoproteinemia y edema, complicaciones secundarias a déficit de vitaminas liposolubles.
Síndrome pierde-sal: deshidratación, alcalosis metabólica crónica
Azoospermia obstructiva en varones

puede ser beneficioso, y que el lactante con FQ no tratada, independientemente de la presencia de síntomas y signos respiratorios, podría sufrir de daño a la vía aérea por inflamación e infecciones no tratadas. El taponamiento por moco y la infección bacteriana crónica, acompañada de una respuesta inflamatoria pronunciada, lesionan las vías respiratorias y causan, finalmente, bronquiectasias e insuficiencia respiratoria. La evolución se caracteriza por exacerbaciones episódicas con infección y declinación progresiva de la función pulmonar. En los niños pequeños es habitual la tos seca y recurrente, y en el examen físico suele hallarse taquipnea persistente, aumento leve del diámetro anteroposterior del tórax, disminución de la expansión torácica, persistencia de retracción intercostal y obstrucción bronquial. Es relativamente frecuente el diagnóstico de "bronquiolitis u obstrucción bronquial recurrente con mala respuesta al tratamiento". Los niños más mayores pueden presentarse con obstrucción bronquial,

pero la tos es el síntoma más frecuente, con secreciones que varían de mucosas a purulentas, de acuerdo al grado de compromiso infeccioso. En la enfermedad avanzada pueden demostrarse bronquiectasias con broncorrea, con hemoptisis o sin ella, uñas en vidrio de reloj y dedos en palillo de tambor (hipocratismo digital). La cianosis es un signo tardío. La persistencia en las secreciones bronquiales de *Haemophilus influenzae* no tipificable o de *Staphylococcus aureus* debe alertar hacia el diagnóstico de la enfermedad. El hallazgo de *Pseudomonas aeruginosa* en los cultivos requiere, en forma absoluta, descartar FQ. El tratamiento de las complicaciones respiratorias de la FQ se comenta con detalle en otro capítulo de esta guía. La función de los antibióticos antiestafilococo profilácticos es controvertida. Lo que es indiscutible es que la infección debe ser detectada en forma precoz y tratada de manera agresiva[4-6].

El reflujo gastroesofágico (ERGE), tan prevalente en la edad pediátrica (60%), no es una excepción en pacientes con FQ. Aumenta su incidencia con la edad y el tipo silente es el más frecuente, sin clínica digestiva típica, y sólo detectable con impedanciometria de 24 horas, una prueba invasiva que actualmente es el *gold standard* para el diagnóstico de la enfermedad por reflujo no digestiva asociada a síntomas respiratorios. Es muy controvertida su asociación con síntomas respiratorios en los pacientes con FQ, al igual que el tratamiento empírico con inhibidores de la bomba de protones. Como es bien conocido, el uso crónico de los mismos puede causar disbiosis, aumento de diarreas por *Clostridium*, carencias de hierro y vitamina B_{12}, alteraciones del metabolismo óseo, etc., que empeoran las comorbilidades de estos pacientes e incluso pueden empeorar la calidad de vida digestiva de los mismos. Por otra parte, el riesgo de desarrollar esófago de Barret se duplica en los pacientes con FQ más trasplante de órgano sólido[7].

Enfermedad gastrointestinal

La afectación digestiva es prácticamente total y se alteran las tres funciones principales: digestión, absorción y motilidad, siendo la malabsorción el síntoma capital. El páncreas, el intestino y el sistema hepatobiliar suelen estar afectados.

En el 85-95% de los pacientes hay compromiso de la función exocrina del páncreas. Una excepción corresponde a un subgrupo de pacientes que presentan ciertas mutaciones "leves" de FQ, en quienes no está afectada la misma. Los pacientes con insuficiencia pancreática presentan malabsorción de grasas (y vitaminas liposolubles) y proteínas. La disfunción pancreática endocrina es menos común, pero la intolerancia a la glucosa

o la diabetes *mellitus* está presente en aproximadamente el 2% de los niños, el 20% de los adolescentes, y al menos el 40% de los adultos[8].

El compromiso de los conductos biliares por estasis biliar y taponamiento biliar induce fibrosis hepática asintomática en el 30% de los pacientes. Aproximadamente el 2-3% de los pacientes progresan a una cirrosis biliar irreversible con várices e hipertensión portal, en general hacia los 12 años de edad. La insuficiencia hepatocelular es un evento raro y tardío, siendo más frecuente la incidencia de colelitiasis, que suele ser asintomática[8].

En los recién nacidos, las secreciones intestinales anormalmente viscosas suelen provocar íleo meconial y, en ocasiones, tapón de meconio del colon. Los niños mayores y los adultos también pueden presentar estreñimiento intermitente o crónico y obstrucción intestinal. Hay que vigilar estrechamente las dosis de enzimas pancreáticas sustitutivas (PERT) e intentar no sobrepasar las 10.000 UI/kg para evitar la colonopatía fibrosante[9,10].

Otra forma de presentación clínica pediátrica relativamente frecuente es la pérdida severa de iones por el sudor en épocas estivales, con alteraciones del equilibrio ácido-base de instauración aguda (deshidratación hiponatrémica, alcalosis metabólica, hipokalemia e hipocloremia) o crónica (alcalosis hipoclorémica con cuadro de postración, anorexia y desmedro) y el síndrome de anemia, hipoproteinemia y edemas, que aparece sobre todo en el recién nacido.

Otros problemas digestivos son intususcepción, vólvulo, prolapso rectal, absceso periapendicular, pancreatitis, un mayor riesgo de cáncer colon y de las vías hepatobiliares, reflujo gastroesofágico, esofagitis y una mayor prevalencia de enfermedad de Crohn (controvertido según trabajos) y enfermedad celíaca[11].

Malabsorción intestinal

Un 85-90% de los pacientes con FQ tienen insuficiencia pancreática exocrina (IPE), que se manifiesta con deposiciones abundantes, fétidas, con características grasas (hipocoloreadas, brillantes, aceitosas). El 10-15% restante presentan suficiencia pancreática (SP), aunque en la mayoría hay alteraciones hidroelectrolíticas no detectables por los métodos habituales de diagnóstico, sólo manifestadas por disminución de la secreción de bicarbonato ductal. En los pacientes sin malabsorción, el diagnóstico suele ser difícil y generalmente tardío. La malabsorción intestinal puede no estar presente cuando se realiza el diagnóstico neonatal o, en algunos casos, en los primeros años de la vida. En este grupo de pacientes debe evaluarse la excreción de grasas o el nivel de elastasa-1 pancreática en materia fecal

cada 6 meses u antes, si hay clínica sugestiva. La elastasa fecal puede presentar valores variables durante el primer año de vida, por lo que se recomienda realizar más de una prueba en los casos dudosos. La presencia de malabsorción sugiere FQ, pero su ausencia no la descarta. No podemos olvidar otras causas de enteropatía típicas de la edad pediátrica, como la alergia a la proteína de la leche de vaca en lactantes, la enfermedad celíaca en escolares o preescolares, o la enfermedad inflamatoria intestinal a cualquier edad, y que pueden coexistir con la FQ. Su consecuencia más directa es el estancamiento ponderoestatural. Otras entidades con las que hay que realizar diagnóstico diferencial según la edad del niño se exponen en la (**TABLA 4-3**). El tratamiento se lleva a cabo con enzimas pancreáticas sustitutivas (PERT) según encuesta dietética de 72 horas, y vitaminas liposolubles (**TABLAS 4-4 Y 4-5**)[12-15].

Retraso del crecimiento

Es frecuente y se produce por una combinación de factores, entre ellos: incremento de los requerimientos energéticos, enfermedad pulmonar crónica, mala digestión con malabsorción intestinal y disminución del apetito por inflamación pulmonar/multisistémica activa. La detención o falta de progreso en la curva ponderal deben alertar al médico y descartar, como se expone en la **TABLA 4-3**, la FQ. En la actualidad, evitar la deprivación nutricional en el momento del crecimiento encefálico más rápido es la razón más poderosa para efectuar un tratamiento e intervención nutricional precoz. La terapia estándar precoz consiste en indicar terapia de reemplazo de enzimas pancreáticas y suplementos de vitaminas liposolubles a dosis expuestas en las **TABLAS 4-4 Y 4-5**. Las enzimas se deben indicar una vez confirmada la insuficiencia pancreática, o incluso mientras se esperan los resultados de laboratorio, si se sospecha por historia clínica. Se debe promover la lactancia materna, vigilando mensualmente los primeros 24 meses de vida las curvas antropométricas de peso, talla y perímetro cefálico[12-15].

Enfermedad hepática y biliar

La afectación hepatobiliar relacionada con la fibrosis quística (EHAFQ) 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 (colestasis, esteatosis, cirrosis biliar focal que puede avanzar a una cirrosis multilobulillar), en el curso de la enfermedad. Es lenta, silente y parcheada, lo que complica su definición y diagnostico precoz. El problema principal es la HTP y el hiperesplenismo. Se desarrolla antes o durante la adolescencia, sin incremento en la

Tabla 4-3 Diagnóstico diferencial de estancamiento ponderoestatural en la edad pediátrica

Ingesta inadecuada de nutrientes
Técnica de alimentación inadecuada.
Alteración de la relación cuidador-niño.
Pobreza, dificultades económicas.
Inadecuado conocimiento por parte de padres y cuidadores acerca de la dieta del lactante.
Hipogalactia materna, lactación insuficiente.
Reflujo gastroesofágico severo.
Problemas psicosociales.
Disfunción madre-hijo.
Problemas mecánicos (paladar hendido, obstrucción nasal, hipertrofia adenoidea, lesiones dentales).
Anomalía en la succión o la deglución.
Disminución del apetito. Incapacidad para ingerir grandes cantidades
Problemas psicosociales-apatía.
Hipo o hipertonía, debilidad muscular.
Enfermedad cardiopulmonar.
Anorexia secundaria a infección crónica o inmunodeficiencia.
Parálisis cerebral.
Tumores del SNC, hidrocefalia.
Síndromes genéticos.
Anemia.
Estreñimiento crónico.
Trastornos gastrointestinales (dolor postprandial en el reflujo gastroesofágico, obstrucción gastrointestinal).
Anomalías craneofaciales (labio leporino, fisura palatina, micrognatia).

Alteraciones en la absorción o aumento de pérdidas
Malabsorción (intolerancia a la lactosa, fibrosis quística, enfermedad celíaca, cardiopatía, malrotación, enfermedad inflamatoria intestinal, alergia a las proteínas de la leche de vaca, parásitos).
Cirrosis, atresia de vías biliares extrahepática.
Vómitos severos (gastroenteritis prolongada, hipertensión intracraneal, insuficiencia suprarrenal, fármacos).
Obstrucción intestinal (estenosis pilórica, hernia, malrotación, invaginación).
Diarrea infecciosa
Enterocolitis necrotizante, síndrome de intestino corto.
Requerimientos aumentados de nutrientes o utilización ineficaz
Hipertiroidismo.
Cáncer.
Enfermedad inflamatoria crónica intestinal.
Artritis reumatoide juvenil y otras enfermedades crónicas.
Enfermedades sistémicas crónicas o recurrentes (tuberculosis, infección urinaria, toxoplasmosis).
Metabolopatías (hipercalcemia, enfermedades de depósito, errores innatos del metabolismo).
Insuficiencia respiratoria crónica (fibrosis quística, displasia broncopulmonar).
Cardiopatía congénita o adquirida.

Tomada de Kirkland[14].

Tabla 4-4 Dosis de PERT según edad

	U lipasa/kg/comida	U lipasa/g grasa ingerida
Lactantes	2.000-4.000/120 ml de fórmula o lactancia materna	400-900
Niños <4 años	1.000 500 (*snack*)	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 → menos 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.

Tabla 4-5 Dosis de vitaminas liposolubles según edad y RDI

	0-12 meses	1-3 años	4-8 años	>8 años
Vit. A	1.500 UI	5.000 UI	5.000 -10.000 UI	10.000 UI
Vit. D	400-500 UI	800 -1.000 UI	800 -1.000 UI	800 -2.000 UI
Vit. E	40-50 UI	80 -150 UI	100-200 UI	200 -400 UI
Vit. K	0,3-0,5 mg			

Vitamina D			
Edad	Dosis i nicial (UI vit D 3/día)	Sí insuficiencia (20-30 ng/dl). Aumentar dosis diaria	Dosis MÁXIMA según edad si persiste insuficiencia
0-12meses	400-500	800-1.000	2.000
12 meses-10 años	800-1.000	1.600-3.000	4.000
>10 años	800-2.000	1.600-6.000	10.000

prevalencia posteriormente. Es la tercera causa de mortalidad en la FQ (2,5% de mortalidad)[2]. El único tratamiento aceptado, pero no evidenciado, es el uso de ácido ursodeoxicólico de por vida[8].

Diabetes asociada a la FQ

La prevalencia es de alrededor del 20% en adolescentes y entre el 40 y el 50% en adultos. Se debe a afectación secundaria del páncreas endocrino, debido a los quistes y fibrosis en el páncreas exocrino. En general, no se presenta en los primeros años de la vida y es más frecuente su aparición en la adolescencia. A pesar de ello, es conveniente la investigación rutinaria anualmente a partir de los 10 años de edad[2,8].

Aparato reproductor

El 95% de los varones son infértiles por azoospermia secundaria a la ausencia congénita bilateral de los conductos deferentes. La esterilidad masculina puede ser una manifestación de la enfermedad, aun con prueba del sudor negativa. La evaluación de varones pospuberales debería incluir un minucioso examen del tracto urogenital, con análisis del semen y ecografía urogenital. Las mujeres, en general, presentan disminución de la fertilidad y retraso puberal, debido a la menor hidratación del moco cervical y/o a un deficiente estado nutricional[8].

Peculiaridades de la fibrosis quística en la edad pediátrica

Los cuidados, empoderamiento, educación sobre la enfermedad e importancia de la adherencia terapéutica van a marcar al adulto con FQ. Desde lactante hay que ser proactivo y agresivo en nuestras intervenciones.

Los lactantes con alimentación materna pueden crecer normalmente recibiendo igual dosis de enzimas que los alimentados con fórmulas artificiales. Se debe prestar especial atención a su crecimiento y a las posibles complicaciones metabólicas: hipoproteinemia, hiponatremia, alcalosis metabólica. La indicación, en casos en que se detecte fallo de crecimiento, será la suplementación con fórmulas de inicio o, en aquellos casos con impacto nutricional, fórmulas modificadas dentro del primer semestre de vida. Debe monitorizarse el nivel de proteínas plasmáticas y de electrolitos, sobre todo en los primeros tres meses de la vida. En épocas de calor se recomendarán suplementos de sodio (3-4 mEq/kg/día) y se realizarán controles de excreción de sodio urinario en una toma de orina aislada. Los lactantes con buena progresión ponderal recibirán el esquema dietético sugerido para lactantes sanos con la correspondiente dosis de enzimas ajustada a edad, peso o ingesta (TABLA 4-4). En quienes no progresen adecuadamente, se evaluará el uso de fórmulas sin lactosa, o bien hidrolizado de proteínas. Es adecuado incluir sal en la dieta del lactante en las primeras papillas.

Los niños de 2-5 años están en una etapa crítica en lo que se refiere a selectividad de comidas y conductas individuales frente a ellas. Asimismo, aparecen conductas negativas frente a la ingesta de las enzimas. En esta etapa aprenderán a recibir las cápsulas sin abrirlas. El equipo médico estará atento a estas manifestaciones para la oportuna consulta de orientación psicológica.

Los niños de 6-12 años se encuentran en la etapa escolar y de eventos sociales (cumpleaños, competencias, etc.). Por ello, comienzan las dificultades por el hecho de sentirse diferentes al requerir medicación cada vez que se alimentan, no poder juntarse con niños enfermos a nivel respiratorio, lavarse las manos frecuentemente y parar la actividad para tomar o inhalar su medicación. El equipo de la unidad deberá informar a los docentes y apoyar a la familia, como así mismo hablar con el niño sobre estas dificultades.

La adolescencia es una etapa de cambios físicos y psicológicos, y de importante requerimiento energético debido a la alta velocidad de crecimiento, el desarrollo endocrino y el alto grado de actividad física. El retraso del desarrollo que acompaña a un estado nutricional deficitario crea un importante estrés en los varones. En las mujeres, el deseo de ser delgadas se acompaña de una inadecuada alimentación. Debe realizarse un estricto monitoreo del crecimiento para detectar, precozmente, trastornos de la conducta alimentaria comunes en esta etapa, y las recomendaciones deben establecerse en un franco diálogo con los pacientes. En esta etapa algunas complicaciones son más frecuentes que en los niños; ciertos aspectos psicosociales y temas relacionados con la sexualidad y reproducción cobran especial importancia en esta etapa. La incidencia de neumotórax, diabetes, enfermedad ósea y síndrome de obstrucción intestinal distal aumenta con la edad[1,2,8,10,13].

Transición del paciente pediátrico a la edad adulta

La FQ es un buen ejemplo de lo que pasa con muchas enfermedades crónicas para las que, en las últimas décadas, ha mejorado llamativamente la esperanza de vida de los afectados y entran en la edad adulta.

La adolescencia es un período en el desarrollo biológico, psicológico, sexual y social inmediatamente posterior a la niñez y que comienza con la pubertad. Por tanto, es una etapa de constante cambio tanto a nivel físico como psicológico. 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, ya sean relacionadas con la caída de la función pulmonar, con la necesidad de aumentar la carga de tratamientos, o con la aparición de complicaciones multisistémicas. 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. 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, además de las citas (de 1 a 3 meses) en la Unidad de FQ. 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. 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 a poder acceder a su vida adulta como personas autónomas. En el adolescente se debe promover y potenciar el autocuidado.

La definición de transición difiere dependiendo de la perspectiva de los autores. 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[8].

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.

- 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, a los menores de 14 años los atenderían los pediatras y, a partir de los 14 años, los médicos de adultos.
- 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.

El modelo más extendido es el basado en enfermedades específicas, con tres Unidades (pediátrica, transicional y de adultos)[8].

Transición efectiva: preparación, planificación y comunicación

Varias guías de consenso de FQ incluyen recomendaciones para la transición de la etapa pediátrica a la adulta. Debe ser el pediatra el que de 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. 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. Es muy importante individualizar cada caso y realizar dicha transferencia en el momento en el que el paciente se encuentre capacitado para ello. En esta planificación deben implicarse los pediatras, los médicos de adultos, el joven paciente y su familia. No hay una fecha "correcta y exacta" para la transferencia, sino que un enfoque más flexible es lo más importante[2,8].

Barreras para la transición[8]

Relacionadas con adolescentes:

- Falta de adherencia a los tratamientos.
- Falta de conocimiento de la enfermedad y los tratamientos → inseguridad.
- Idea negativa de la transición → ansiedad.
- Alteraciones emocionales: "cansancio", baja autoestima, conductas de riesgo, miedo a la no aceptación en servicios de adultos.
- Falta de habilidades de comunicación y autonomía.

Relacionadas con padres/cuidadores:

- Sobreprotección.
- Dificultad para asumir el cambio de equipo sanitario.

Relacionadas con profesionales sanitarios:

- Falta de formación para abordar temas de adolescentes.
- Falta de coordinación y comunicación entre unidades pediátricas y de adultos.
- Falta de financiación y recursos.
- Falta de planes por escrito estructurados.

PUNTOS CLAVE

→ Las unidades de fibrosis quística (FQ) interdisciplinares y la utilización de nuevas modalidades terapéuticas han conseguido un diagnóstico precoz, una mejoría del estado nutricional y disminución de las infecciones respiratorias y de la morbimortalidad. Ha dejado ser una enfermedad exclusivamente pediátrica.

→ El establecimiento precoz de terapias respiratorias puede ser beneficioso en el lactante con FQ no tratada, independiente de la presencia de síntomas y signos respiratorios.

→ El reflujo gastroesofágico no es una excepción en pacientes con FQ. Aumenta su incidencia con la edad y el tipo silente es el más frecuente, sin clínica digestiva típica, y sólo detectable con impedanciometría de 24 horas. Predispone a padecer un esófago de Barret.

→ La dieta debe ser suplementada con enzimas pancreáticas, vitaminas liposolubles en dosis altas, y de un 30 a un 50% más de calorías, derivadas principalmente de la grasa.

→ La enfermedad hepática es asintomática y parcheada. Suele aparecer en la adolescencia y el único tratamiento actual es una vigilancia estrecha con técnicas de imagen y ácido ursodeoxicólico de por vida.

→ 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, flexible y gradual.

→ En la FIGURA 4-1 se muestra el algoritmo de seguimiento del paciente pediátrico con fibrosis quística.

Figura 4-1 Algoritmo de seguimiento del paciente pediátrico con fibrosis quística

Diagnóstico confirmado de FQ

Edad <2 años

Revisiones mensuales/anual

- Antropometría incluyendo perímetro cefálico mensual y relación peso para la talla.
- Encuesta dietética (ED) de 24 horas en cada visita.
- Repaso tratamiento cuidadores en cada visita.
- Coomorbilidades: ERGE y APLV.
- AS con hemograma, bioquímica, inmunoglobulinas, metabolismo hierro, metabolismo óseo, vitaminas hidro y liposolubles anuales.
- Test de Van de Kamer anual con ED de 72 horas cuando insuficiente pancreático.
- Elastasa fecal cada 6 meses si suficiencia pancreática.
- Cultivo aspirado nasofaríngeo anual o antes si síntomas.
- Elastografía hepática anual.

Edad >2 años

Revisiones trimestrales/anual

- Antropometría: peso, talla, IMC y VC (velocidad de crecimiento).
- ED de 24 horas.
- Adherencia al tratamiento, a partir de los 14-16 años preguntar al paciente.
- Coomorbilidades: enf. celíaca y ERGE.
- AS con hemograma, bioquímica, inmunoglobulinas, metabolismo hierro, metabolismo óseo, vitaminas hidro y liposolubles anuales.
- Test de Van de Kamer anual con ED de 72 horas cuando insuficiente pancreático.
- Elastasa fecal cada 6 meses si suficiencia pancreática.
- Cultivo aspirado nasofaríngeo anual o antes si síntomas.
- Elastografia hepática anual.
- Densitometría ósea a partir de los 10 años y posteriormente según resultados.
- Curva glucémica a partir de los 10 años.
- TAC pulmonar cada 3 años según resultados o evolución clínica.
- Control cardiológico a partir de los 6 años.
- A partir de los 16 años se inicia transición (mínimo 4 consultas antes de tranferencia definitiva a centro de adultos).

Bibliografía

1. Boyle MP, De Boeck K. A new era in the treatment of cystic fibrosis: correction of the underlying CFTR defect. Lancet Respir Med. 2013; 1: 158–63.
2. Castellani C, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. J Cyst Fibros. 2018; 17(2): 53-178.
3. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. Annual Data Report to the Center Directors. Bethesda, MD, USA; 2018.
4. Cystic fibrosis: Overview of gastrointestinal disease – UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/cystic-fibrosis-overview-of-gastrointestinal-disease.
5. Escobar Castro H, Sojo Aguirre A. Fibrosis quística. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica SEGHNP-AEP, 2010.
6. Farrell PM, White T, Ren C, et al. New guidelines for cystic fibrosis diagnosis. Journal of Pediatrics. 2017; 181S: S4-1.
7. Kempainen RR, Milla CE, et al. Characteristics of gastroesophageal reflux in adults with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2010; 9: 365.
8. Salcedo Posadas A, Gartner S, Girón Moreno RM, García Novo MD. Tratado de fibrosis quística. Madrid: Justim, 2012.
9. Daftary A, Acton J, Heubi J, Amin R. Elastasa-1 fecal: utilidad en la función pancreática en la fibrosis quística. J Cyst Fibros. 2006; 5: 71.
10. Fitz Simmons SC, Burkhart GA, Borowitz D, et al. High-dose pancreatic-enzyme supplements and fibrosing colonopathy in children with cystic fibrosis. N Engl J Med. 1997; 336: 1283.
11. Gooding I, Westaby D. Gastrointestinal diseases in CF. En: Hodson M, Geddes D, Bush A (edits). Textbook of Cystic Fibrosis, 3ª ed. Londres: Hodder Arnold, 2007; 209-24.
12. Starlling 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.
13. Olveira G, Olveira C. Nutrición, fibrosis quística y aparato digestivo. Nutr Hosp. 2008; 23(2): 71-86.
14. Levy H, Farrell P. New Challenges in the Diagnosis and Management of Cystic Fibrosis. J Pediatr. 2015; 166: 1337-40.
15. Kirkland RT. Etiology and evaluation of failure to thrive (undernutrition) in children younger than two years. [Monografía en Internet]. Walthman (MA): UpToDate; 2009 [acceso 11 de febrero de 2009]
16. Wolfe S, Morton A. Dietetics. Cystic Fibrosis in the 21st Century. En: Busch A, Alton EWFW, Davies JC, Griesenbach U, Jaffe A, editores. Basilea: Karger, 2006; 293-300.

5

AFECTACIÓN NUTRICIONAL EN EL PACIENTE CON FIBROSIS QUÍSTICA

Raquel Lorite Cuenca
Dietista-Nutricionista. Unidad de Soporte Nutricional
Hospital Universitario Vall d'Hebron (Barcelona)

Introducción

Existe una importante relación entre función pulmonar, nutrición y supervivencia que ha sido puesta en evidencia en los últimos años. En los pacientes con fibrosis quística (FQ), hasta hace pocos años se pensaba que las alteraciones nutricionales eran secundarias a la insuficiencia pancreática y no guardaban relación con las alteraciones respiratorias. Pero esta idea ha cambiado actualmente; con los nuevos conocimientos genéticos sobre la etiología de esta enfermedad, sabemos que los trastornos de la nutrición son multifactoriales, implicándose directamente los factores genéticos, la alteración del balance de energía, la inflamación tisular y la infección. El equilibrio energético se modifica cuando disminuye la ingesta, aumentan las pérdidas, se alteran los mecanismos de digestión y absorción, y aumenta el gasto de energía[1].

En los pacientes con FQ existen múltiples causas que favorecen un equilibrio energético negativo[1]:

Ingesta de energía: está muy demostrada la importancia de una alimentación hipercalórica en el paciente con FQ, aconsejándose aportes entre el 120 y el 150% de las necesidades diarias recomendadas. Estas ingestas son difíciles de alcanzar en la práctica clínica, ya que muchas veces ni los adultos ni los niños son capaces de ingerir tantas calorías. Además, debe tenerse en cuenta que el hecho de padecer una infección pulmonar crónica condiciona una anorexia permanente, que se hace aún más intensa durante las exacerbaciones agudas.

Pérdida de energía: la energía se pierde en las deposiciones con la eliminación de grasas, proteínas e hidratos de carbono sin digerir, como consecuencia de la insuficiencia del páncreas exocrino. Existe una obstrucción de los conductos pancreáticos por material viscoso proteiforme. El resultado es que hay una hiposecreción a la luz del duodeno de bicarbonato, agua, lipasa, amilasa y proteasas, lo que da lugar a una maldigestión intraluminal de grasas, vitaminas liposolubles, proteínas e hidratos de carbono. El deterioro de la función pancreática es progresivo. La energía se pierde también en forma de moco intestinal, bilis, células epiteliales y bacterias. Otras causas de pérdida de energía son la tos crónica y el trabajo respiratorio adicional.

Gasto energético: los pacientes con FQ tienen un gasto de energía en reposo (GER) aumentado entre un 120 y un 150%. Este aumento del gasto es mayor durante las exacerbaciones pulmonares, y se pone en evidencia en los resultados de las calorimetrías realizadas en situación basal y durante estas exacerbaciones. Existe una relación evidente entre el aumento del gasto energético en reposo (GER) y el deterioro de la función pulmonar.

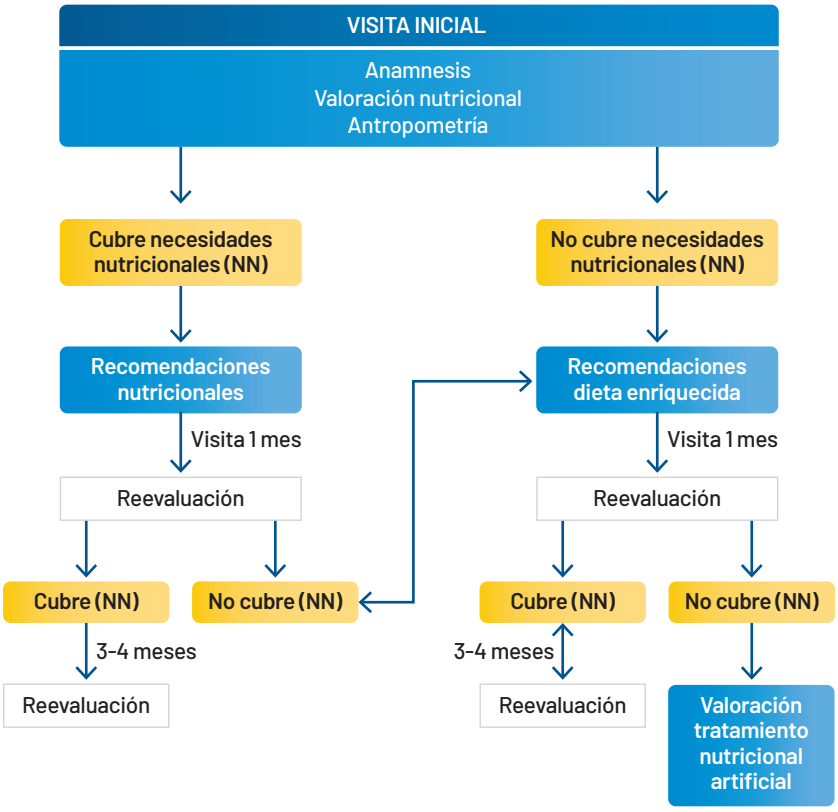
Infección: la situación de infección crónica con reagudizaciones favorece el desequilibrio energético por múltiples mecanismos, como la perpetuación de la inflamación, la fiebre, el trabajo respiratorio, la tos y la disminución del apetito.

Valoración nutricional (diagnóstico nutricional)

La valoración del estado nutricional del paciente con FQ debe realizarse en cada visita. Deberá basarse en la anamnesis, la exploración física, la antropometría y las pruebas complementarias (**FIGURA 5-1**).

En la edad pediátrica, la valoración del estado nutricional se realizará inicialmente al debut cada 15 días o 1 mes, y posteriormente se espaciará cada 3-4 meses si la evolución es óptima[2].

Figura 5-1 Algoritmo de valoración nutricional



En la anamnesis deberán recogerse de forma detallada todos los antecedentes familiares (enfermedades crónicas y enfermedades hereditarias) y personales (evolución de la gestación y el parto, peso y talla al nacimiento, periodo neonatal inmediato y posterior, tipo de lactancia y cronología de la introducción alimentaria, necesidad de ingresos hospitalarios, tratamientos recibidos y actividad física).

Debemos hacer una exploración física general del paciente, valorando su aspecto general y examinando si hay signos que puedan demostrar una posible desnutrición. Nos fijaremos en los siguientes aspectos: la constitución del paciente (el aspecto físico nos debe orientar como es su situación nutricional) y signos secundarios de malnutrición (tanto por exceso como por defecto, los podemos encontrar en piel, cabello y uñas,

panículo adiposo, mucosas...). Preguntaremos además sobre sintomatología digestiva acompañante (diarrea, estreñimiento, vómitos, dolor abdominal...).

En cada visita clínica deberemos recoger:

- **Peso corporal:** es un indicador de la masa corporal total. Se valorará con el paciente en ropa interior. Es aconsejable realizar la medida siempre a la misma hora.
- **Talla:** valora el crecimiento en longitud. Se evalúa con un tallímetro vertical o un estadiómetro. Durante los dos primeros años de vida se mide con un tablero de medición horizontal o antropómetro. A partir de los dos años se mide de pie, descalzo, con los talones y la columna apoyados sobre un plano duro y los brazos extendidos a lo largo del tronco. Tanto el peso como la talla pueden servir para detectar posibles anormalidades en el crecimiento del paciente.
- **Perímetro craneal**: se mide utilizando una cinta métrica inextensible, que debe situarse sobre las orejas y por encima de las cejas. Es una medida indirecta del desarrollo cerebral.
- **Perímetro braquial:** medición de la circunferencia del brazo. Es un índice estimativo del compartimento muscular del organismo.
- **Pliegue tricipital:** medición de la masa grasa del brazo. La estimación cuantitativa de la grasa corporal puede obtenerse a partir de varias fórmulas predictivas.
- **Fuerza de prensión de la mano:** parámetro que mide la fuerza muscular estática máxima. Refleja el componente magro, el contenido mineral de los huesos y sirve como estimador de la condición física y el estado nutricional de un individuo. Es importante conocer cómo varía la fuerza manual del paciente para conocer cómo evoluciona su estado de salud. Se realizan dos determinaciones con el brazo dominante, escogiendo la de mayor fuerza. Se debe realizar de pie, con el brazo extendido paralelamente al tronco[3].

En Pediatría, todos estos valores recogidos deberán referenciarse en patrones de crecimiento o tablas percentiladas. Existen patrones de crecimiento para el peso, la talla, el perímetro craneal y el índice de masa corporal. Estos patrones sirven para evaluar si el crecimiento y desarrollo del paciente es común a la media del resto de niños de su misma edad y sexo, y permiten detectar anomalías en el ritmo de crecimiento de un individuo.

A partir del peso y la talla calcularemos el índice de masa corporal (IMC: peso en kg dividido por el cuadrado de la talla en m). En niños y adoles-

centes este valor deberá relacionarse con la edad y el sexo, y ser percentilado para poderlo valorar.

Se deberá monitorizar el estado nutricional cada vez que el paciente acuda a consulta. Es importante establecer lo antes posible un soporte nutricional precoz en pacientes con escasa ganancia pondoestatural o con un estado nutricional subóptimo (TABLA 5-1).

Para que la valoración del estado nutricional sea completa debe tenerse en cuenta la ingesta del paciente. Para ello utilizaremos las encuestas dietéticas. Éstas consisten en cuestionarios que ofrecen información sobre la ingesta del paciente y que permiten hacer una estimación cuantitativa y cualitativa de su ingesta[4]. De ellas podremos obtener el cálculo de calorías ingeridas, los macronutrientes y micronutrientes ingeridos, y el patrón alimentario del paciente.

Hay varios tipos de encuestas dietéticas:

- **Recordatorio de 24 h:** permite realizar una "fotografía" de lo que el paciente ha ingerido en las 24 h previas a la encuesta. Es un método retrospectivo cuyo uso está muy extendido en la práctica clínica. Es rápido y fácil de realizar, pero no ofrece información suficiente para evaluar detalladamente la ingesta del paciente ni para estimar un patrón alimentario.

Tabla 5-1 Guía para la indicación de intervención nutricional [2]

	<2 años	2-18 años	>18 años
Estado nutricional óptimo	• %P/T 90-110. • Peso para talla >P_{50}.	• %P/T 90-110. • Peso para talla >P_{25}.	• IMC >P_{25}. • Objetivo IMC en P_{50} (♀:22; ♂:23).
Requiere suplementación oral (fórmula polimérica, suplementos, módulos)	• %P/T 85-89. • Peso para talla en P_{10}-P_{25}. • Pérdida de peso los últimos 4 meses. • No ganancia en 6 meses.	• %P/T 85-89. • Peso para talla en P_{10}-P_{25}. • IMC P_{10}-P_{25}. • Pérdida de peso o ausencia de ganancia en 4-6 meses.	• IMC P_{10}-P_{25}. • Pérdida de peso del 5% en menos de 2 meses.
Requiere nutrición enteral (SNG o gastrostomía)	• %P/T <85. • Peso para talla <P_{10}. • Caída de 2 percentiles a pesar de suplementación oral.	• %P/T <85. • Peso para talla <P_{10}. • IMC <P_{10}. • Caída de 2 percentiles a pesar de suplementación oral.	• IMC <P_{10} (18,5) a pesar de suplementación oral. • Pérdida de peso de >5% en 2 meses.

***% P/T:** % peso para la talla en P_{50} (peso actual en kg / peso para la talla en P_{50}) x 100.

- **Diario dietético/registro de 3 días:** es el resumen de todo lo que el individuo ha ingerido y bebido a lo largo de tres días. También puede realizarse de una semana. Se registra de manera prospectiva cada ingesta realizada, con el horario, los alimentos ingeridos y la cantidad (normalmente utilizando medidas caseras). En la práctica diaria puede ser el más útil.
- **Frecuencia de consumo de alimentos:** es uno de los cuestionarios más exhaustivos; en él se reflejan los diferentes alimentos o grupos de alimentos, y se anota cuántas veces se consumen y si este consumo es diario, semanal o mensual. Es un método que ofrece información cualitativa. El inconveniente es que se necesita mucha motivación por parte del paciente para su cumplimentación, y formación para reconocer los diferentes grupos de alimentos.

Requerimientos nutricionales

Necesidades energéticas

Deberán valorarse de forma individual, según el estado nutricional, el patrón de crecimiento, la malabsorción de grasa, el estado clínico y el nivel de actividad.

Existen diversas fórmulas que estiman de forma teórica el gasto energético total en estos pacientes. La más utilizada es la recomendada por la *Cystic Fibrosis Foundation* (CFF) (TABLA 5-2).

Siempre que se pueda se determinará el gasto energético en reposo (GER) por calorimetría indirecta, aunque pocos centros disponen de este método. 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). Debemos realizar un tratamiento individualizado a cada situación, ya que 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[5].

Deben evitarse las dietas con restricción del aporte de grasas, ya que son dietas con menor aporte calórico y menos palatables. La tendencia actual es ofrecer dietas con elevado contenido en grasas, que aumentan el aporte calórico y mejoran el sabor de los menús, además de aportar ácidos grasos esenciales, ajustando si es preciso la dosis de enzimas pancreáticas en los pacientes con insuficiencia pancreática exocrina[6].

Tabla 5-2 Cálculo de requerimientos energéticos[5]

APORTE: GER x (coef. actividad + coef. afectación pulmonar) x (0,93/ coef. 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

Coeficiente de actividad		Coeficiente de afectación pulmonar	
Encamado	1,3	FEV_1 ≥80%	0
Sedentario	1,5	FEV_1 40-79%	0,2
Activo	1,7	FEV_1 <40%	0,3-05

Coeficiente de absorción de grasas
[(Grasa ingerida – Grasa eliminada) / Grasa ingerida] x 100

GER: Gasto energético en reposo. **FEV_1:** volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

Requerimientos proteicos

El aporte proteico deberá ser aproximadamente de un 12-15% del valor calórico total de la dieta. No se precisa una dieta hiperproteica.

Requerimientos lipídicos

Se debe aportar entre el 35 y el 40% del valor calórico total en forma de grasas (hasta el 50% del valor calórico total en los menores de 6 meses). Se favorecerá el consumo de ácidos grasos mono y poliinsaturados frente a los ácidos grasos saturados y el colesterol. Esto lo conseguiremos, por ejemplo, promoviendo el consumo de aceite de oliva y frutos secos en la dieta. En el caso de pacientes con 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[2].

Deberemos valorar de forma individual los requerimientos y la ingesta de ácidos grasos esenciales, ya que es frecuente que puedan estar

deficitarios, tanto en los pacientes que tienen insuficiencia pancreática como en los que no. Especialmente, deberemos tener en cuenta los derivados de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LC-PUFAs) ω-3: ácido eicosapentanoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA), y también sus precursores. También se deberán evaluar los requerimientos e ingesta de ácidos LC-PUFAs ω-6 como el ácido araquidónico, ya que se pueden encontrar en niveles normales, disminuidos o incluso aumentados[4,6].

Es probable que la causa de este déficit se deba tanto a la maldigestión y la malabsorción de las grasas de la dieta como a la disminución de la ingesta calórica, a la mayor utilización de los ácidos 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 el deficiente estado antioxidante de estos pacientes. En cualquier caso, y aunque es raro que la deficiencia de ácidos grasos esenciales provoque síntomas o signos claros, debe considerarse en los pacientes con fallo de crecimiento. Debemos recomendar a todos los pacientes una dieta rica en alimentos que contengan ácidos grasos ω-3, como los pescados azules, los frutos secos y el aceite de soja[1].

Hay que tener en cuenta que con el aumento actual de la longevidad de los pacientes con FQ, y especialmente en los casos de hiperlipidemia secundaria al tratamiento con corticoides tras un trasplante pulmonar, parece razonable aconsejar una dieta con aportes de lípidos saludables similares a los recomendados a la población general: <10% de grasas saturadas, <10% de ácidos grasos poliinsaturados, <1% de ácidos grasos trans y el resto a base de ácidos grasos monoinsaturados[7,8]. Dichas restricciones podrían no ser realistas para los pacientes con altos requerimientos energéticos, en los que es posible que se vea aumentado el consumo de productos muy calóricos, incluidos los ricos en grasas saturadas[6].

Requerimientos de carbohidratos

La cantidad de carbohidratos representará aproximadamente el 40-45% del valor calórico total. Se debe evitar el consumo de hidratos de carbono simples, favoreciendo el uso de carbohidratos complejos y fibra con el fin de evitar situaciones de hiperglucemia[9]. En casos de insuficiencia respiratoria grave puede ser necesario restringir el aporte de carbohidratos a un 30% del valor calórico total, para evitar el exceso de producción de dióxido de carbono (CO_2).

En pacientes con una diabetes asociada realizaremos un aporte de carbohidratos controlado, calculando la cantidad en forma de raciones según las necesidades calóricas y ajustando la administración de insulina en función de los controles de glucemia.

Tratamiento dietético

En los lactantes se recomienda fomentar la lactancia materna a demanda. En lactantes con lactancia materna exclusiva y escasa ganancia ponderal podemos suplementar con módulos calóricos la leche materna extraída. La alimentación con fórmula artificial de inicio o de continuación debe realizarse como en cualquier otro lactante no alimentado con leche materna. En lactantes con insuficiencia pancreática, malnutrición, afectación hepática, resección intestinal o sospecha de alergia mediada o no por IgE, se deben emplear fórmulas semielementales con MCT, suplementar la lactancia materna con módulos de MCT y/o dextrinomaltosa o usar fórmulas hipercalóricas semielementales para lactantes[2].

La introducción de la alimentación complementaria debe iniciarse según las recomendaciones habituales para la edad.

En general, deberemos fomentar una dieta hipercalórica, rica en grasa y variada[9]. Evitar el uso de alimentos con bajo valor nutricional, como bebidas azucaradas o caramelos, y fomentar los *snacks* saludables hipercalóricos. Para incrementar la densidad calórica de la alimentación y no aumentar el volumen de alimento, podemos seguir varias estrategias, que se resumen en la **TABLA 5-3**.

La diabetes *mellitus* es una complicación frecuente en los pacientes con FQ. Las recomendaciones nutricionales son similares a las de los pacientes con FQ sin diabetes. Es necesario aportar mayor cantidad de energía, ya que los requerimientos están siempre aumentados, la grasa debe alcanzar hasta el 40% de las calorías y no se deben restringir los carbohidratos ni la sal[1]. Las tomas deben ser frecuentes. Para el ajuste insulínico, deberá considerarse el contenido de hidratos de carbono, y debe limitarse el consumo de alimentos en los que predominen los azúcares simples, el alcohol y las bebidas azucaradas.

En pacientes con insuficiencia pancreática bien tratada y controlada, y enfermedad pulmonar leve-moderada, en los que no exista desnutrición, deberemos fomentar la dieta equilibrada, como a la población general, apara evitar el exceso de peso[10].

Tabla 5-3 Estrategias para enriquecer los platos

En leche, yogur y zumos de frutas	**Para aumentar aporte calórico, añadir:** • Azúcar, mermelada, miel, cacao en polvo, chocolate fundido, caramelo líquido. • Leche en polvo, leche condensada, crema de leche. • Cereales instantáneos tipo "8 cereales", "multifrutas", cereales con miel. • Cereales de desayuno picados. • Galletas tipo "María", magdalenas, biscotes, pan (molde, tostadas...), bizcocho. • Harina de maíz tipo "Maizena®". • Frutos secos en polvo, coco en polvo.
En sopas y caldos	**Para aumentar aporte calórico, añadir:** • Sémola de tapioca, harina de maíz (tipo "Maizena®"). • Queso rallado en polvo, leche en polvo. • Aceite (preferiblemente de oliva). • Picatostes o rebanadas de pan frito triturado. • Frutos secos en polvo.
En cremas y purés	**Para aumentar aporte calórico, añadir:** • Leche entera o semidesnatada, leche en polvo, crema de leche, nata líquida, bechamel. • Queso: en lonchas, quesitos, rallado, en polvo, a trocitos y triturado... • Aceite (preferiblemente de oliva), mantequilla, margarina. • Harina de maíz tipo "Maizena®", harina de garbanzo. • Picatostes o rebanadas de pan frito triturado. • Frutos secos triturados o en polvo. • Aguacate. • Sofreír las verduras antes de triturarlas. • Rebozar las carnes o los pescados antes de triturarlos.
En postres diversos	**Para aumentar aporte calórico, añadir:** • Caramelo líquido, miel, mermelada. • Leche entera o semidesnatada, leche en polvo, leche condensada, crema de leche, nata. • Frutos secos triturados o en polvo, frutos deshidratados (orejones, pasas, higos secos...), coco rallado. • Chocolate fundido. • Cereales instantáneos en polvo, galleta molida

Bibliografía

1. Escobar H, Suárez L. Nutrición y Fibrosis Quística. En: Tojo R. Tratado de Nutrición Pediátrica. Barcelona: Doyma, 2001; 835-46.
2. Álvarez Beltran M. Nutrición en Fibrosis Quística. En: Segarra O, Redecillas S, Clemente S. Nutrición Pediátrica Hospitalaria. Madrid: ERGON, 2016; 126-33.
3. García López M, González Montero de Espinosa M, Romero-Collazos JF, Prado Martínez C, Lopez-Ejeda N, Villarino Marín A. Referencias para dinamometría manual en función de la estatura en edad pediátrica y adolescente. Nutr Clin Diet Hosp. 2017; 37(4): 135-9.
4. Turck D, Braegger CP, Colombo C, Declercq D, Morton A, Pancheva R. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. Clin Nutr. 2016; 35(3): 557-77.
5. Sullivan JS, Mascarenhas MR. Nutrition: Prevention and management of nutritional failure in Cystic Fibrosis. J Cyst Fibros. 2017; 16(2): S87-S93.
6. Garriga M, Horrisberger A, Ruiz de las Heras A, Catalán N, Fernández G, Suarez M. Guía de Práctica clínica para el manejo nutricional de personas con Fibrosis Quística (GPC-FQ). Rev Esp Nutr Hum Diet. 2017; 21(1): 74-97.
7. Olveira G, Olveira C. Nutrición, fibrosis quística y aparato digestivo. Nutr Hosp. 2008; 23(2): 71-86.
8. López-Legarrea P, Martínez JA. Nutrición en el enfermo con fibrosis quística. Nutr Clin Diet Hosp. 2010; 30(2): 13-9.
9. Martinez Zazo A, Pedrón Giner C. Tratamiento dietético. En: Salcedo Posador A, Gartner S, Girón Moreno RM, García Novo MD. Tratado de Fibrosis Quística. Madrid: Justim, 2012; 361-71.
10. Collins S. Nutritional management of cystic fibrosis – an update for the 21st century. Paediatr Respir Rev. 2018; 26: 4-6.

6

MANEJO NO DIETÉTICO DE LA DESNUTRICIÓN. DIABETES RELACIONADA CON LA FIBROSIS QUÍSTICA

Dr. José Pablo Suárez Llanos
Servicio de Endocrinología y Nutrición
Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria (Sta. Cruz de Tenerife)

Dra. Laura Medina González
Servicio de Bioquímica Clínica
Hospital Universitario de Canarias (Sta. Cruz de Tenerife)

Manejo no dietético de la desnutrición

Introducción

Una vez explicada la fisiopatología de la desnutrición, así como los requerimientos nutricionales de los pacientes con fibrosis quística (FQ) en el capítulo 5, analizaremos en éste la existencia de otros tipos de tratamiento no dietéticos que pueden llegar a ser necesarios en estos pacientes. En este contexto, conviene diferenciar bien entre el paciente con estabilidad clínica, sin desnutrición, y el paciente que sí presenta desnutrición o riesgo de desarrollarla. Además, hay que tener en cuenta otras situaciones condicionantes, como la insuficiencia pancreática exocrina (IPE), la diabetes relacionada con la fibrosis quística (DRFQ), o las reagudizaciones pulmonares, que pueden aumentar el riesgo nutricional de ambos tipos de pacientes y de las que haremos mención aparte.

Paciente con estabilidad clínica

En este caso, el paciente y/o los cuidadores deben recibir, desde el inicio del diagnóstico de la enfermedad, una educación dietética adecuada en base a sus requerimientos calórico-proteicos, así como de micronutrientes, que además será dinámica y variable en el tiempo.

Es deseable que el paciente tenga unos parámetros antropométricos mínimos que aseguren reservas corporales y el buen funcionamiento del organismo, de manera que en niños y adolescentes el objetivo es estar en percentiles de IMC 25-75 y tener un buen ritmo de crecimiento, mientras que en adultos es deseable tener un IMC >22 kg/m^2 en mujeres y >23 kg/m^2 en hombres. Para ello hay que hacer control evolutivo de talla, peso, IMC, de composición corporal si se dispone (mediante bioimpedanciómetro, habitualmente) y capacidad funcional (por ejemplo, dinamometría mediante fuerza de prensión manual) en cada consulta[1]. Con los nuevos criterios GLIM para la desnutrición queda evidenciada la creciente relevancia de valorar, y sobretodo monitorizar, estos dos últimos parámetros[2].

En relación con la suplementación de micronutrientes, sólo es preciso aportar vitamina E y K en todos los pacientes. En el caso de la primera, es debido a su poder antioxidante, que podría reducir los episodios de reagudizaciones pulmonares. En cuanto a la vitamina K, se ha recomendado recientemente su suplementación regular en el consenso europeo, por el hecho de ser deficitaria en múltiples situaciones (enfermedad hepática, malabsorción, uso prolongado de antibioterapia...) y por las importantes consecuencias que ocasiona, como a nivel del hueso (puede contribuir en una disminución de la mineralización ósea), o en el aumento de episodios de sangrados (el más habitual, la hemoptisis)[1]. El resto de vitaminas liposolubles sólo es preciso cubrirlos en caso de IPE o deficiencia bioquímica. En algunos casos, los pacientes se pueden beneficiar de la toma de un preparado multivitamínico, de los cuales hay presentaciones específicas para las necesidades de los pacientes con FQ. Hay que indicar siempre a los pacientes con IPE que precisan de la administración de enzimas pancreáticas para la correcta absorción de las vitaminas liposolubles (**TABLA 6-1**).

Hasta la mitad de los adultos con FQ pueden desarrollar ferropenia de origen multifactorial (inflamación, malabsorción, menstruaciones, bajas ingestas...), por lo que también hay que monitorizar el perfil del hierro y tratarlo en caso de deficiencia. Otro micronutriente a tener en cuenta es el sodio, ya que el paciente con FQ tiene riesgo de pérdida excesiva del

Tabla 6-1 Suplementación de micronutrientes en el paciente con FQ en adultos

Micronutriente	Indicación	Dosis	Monitorización
Vitamina A	IPE.	4-10.000 UI/día.	Niveles séricos de retinol en rango terapéutico.
Vitamina D	IPE, baja exposición solar y presencia de osteopenia/ osteoporosis.	Inicialmente 800, hasta 2.000 UI/día.	Niveles de 25-OH-D >20 ng/ml.
Vitamina E	Todos.	200 mg/día 400 mg/día si IPE.	Niveles séricos de α-tocoferol en rango terapéutico. Se recomienda ratio α-tocoferol/colesterol >5,4 mg/g.
Vitamina K	Todos.	1-10 mg/día.	Tiempo de protrombina, Vit K1, clínica *. PIVKA-II**.
Vitamina B_{12}	En casos de resección ileal importante.	100 µg i.m./día.	Niveles séricos en rango terapéutico.
Sodio	Si pérdidas excesivas: calor, ejercicio, fiebre...	Sazonar las comidas.	Si se considera preciso, cociente urinario Ca/creatinina (17-52 mmol/mmol).

* Poco sensibles.
** Protrombina inducida por ausencia de vitamina K, es un marcador más sensible pero más caro.
Tabla modificada de Turck D, et al.[1]

mismo en situaciones de mucho calor, ejercicio intenso, fiebre, pérdidas por estomas o diarreas no controladas o vómitos, por lo que deben añadir sal a las comidas en estos casos.

Por último, hay que explorar las ingestas de calcio del paciente, ya que si son insuficientes se pueden beneficiar de pequeñas dosis diarias de cara a mejorar la salud del hueso[1]. Como hemos señalado, el paciente con FQ tiene riesgo de presentar osteopenia/osteoporosis por múltiples causas, por lo que hay que procurar que presenten un buen estado nutricional, asegurar el aporte necesario de hierro y vitamina K, promocionar el ejercicio físico de bajo impacto y evitar en lo posible el uso de corticoides orales o inhalados. Una baja densidad ósea mineral no sólo se relaciona con mayor riesgo de fracturas, sino también con peor capacidad funcional y pulmonar[1].

Debe realizarse una valoración de la masa ósea a partir de los 8-10 años de edad mediante densidad mineral ósea (DMO) y repetirla cada 1-5 años en función de la edad del paciente, de cambios respecto a resultados previos, y de la presencia de factores de riesgo. En pacientes menores de 20 años conviene realizar la DMO a nivel lumbar, mientras que en mayores hay que hacerla también a nivel de la cadera. Los resultados se deben expresar como Z-*score* en pacientes <50 años y T-*score* en mayores. Si se confirma la osteoporosis, (Z-*score* < 2,5 desviaciones estándar), habría que valorar el inicio de tratamiento con bisfosfonatos por vía oral o intravenosa[3].

La cadencia de las visitas a las consultas depende de la estabilidad clínica del paciente y de su estado nutricional, siendo en este caso entre 3-6 meses un intervalo prudente que evita que el paciente acuda en exceso al centro hospitalario y esté en contacto con pacientes con otras entidades nosológicas. En la TABLA 6-2 se exponen los parámetros nutricionales a explorar en cada consulta, así como un protocolo para su monitorización.

Paciente con desnutrición o con riesgo de padecerla

Si durante este seguimiento detectamos deficiencias nutricionales a nivel antropométrico, o carencias analíticas de proteínas o de micronutrientes, este seguimiento habría que intensificarlo con revisiones en consultas cada 1-4 meses, en función de la gravedad de las mismas.

Existen situaciones de riesgo para que esto ocurra, como la aparición de reagudizaciones pulmonares que pueden incluso requerir ingreso hospitalario, y que van acompañadas de un aumento de los requerimientos

Tabla 6-2 Monitorización de parámetros nutricionales

Parámetro	Frecuencia
Antropometría (peso, talla, IMC).	En cada visita.
Composición corporal (si se dispone).	Anual.
Dinamometría (fuerza de prensión manual).	Anual.
Valoración dietética.	En cada visita.
Adecuación de terapia nutricional.	En cada visita.
Bioquímica: • Vitaminas liposolubles y zinc. • Perfil del hierro.	Anual (a los 3-4 meses si cambios en el tratamiento o IPE no controlada) Anual.
Densitometría ósea.	Cada 1-5 años (en función de hallazgos).

nutricionales al mismo tiempo que los pacientes presentan mayor anorexia secundaria a la enfermedad y a la inflamación. En este caso, y si la agudización es aislada, la intervención nutricional precoz suele revertir esta situación en un plazo variable de meses, pero si la situación se cronifica o presenta múltiples reagudizaciones, es más difícil mantener el estado nutricional del paciente. En ambos casos, suele ser preciso recurrir a nutrición artificial añadida a las recomendaciones dietéticas (incluidos los enriquecedores de la dieta) explicadas en el capítulo 5.

Otro factor de riesgo es la aparición o el mal control de la IPE, por lo que se debe estudiar mediante elastasa fecal en caso de sospecha (además de su depistaje rutinario) y monitorizar la adecuación de su tratamiento cuando está ya presente. Hay que prestar atención a signos de alerta como la dispepsia, saciedad precoz, inapetencia, pérdida de peso no voluntaria en ausencia de otros factores precipitantes, o en situación extrema, con la aparición de esteatorrea. En este caso, el acertado ajuste del tratamiento con enzimas pancreáticas debe ser suficiente para atajar el problema, siendo importante la educación al paciente en el ajuste de dosis ambulatorio en función de las ingestas (cantidad, contenido en grasas, etc.) y de la aparición de dichos síntomas. Ante esta situación, hay que controlar de manera más exhaustiva la deficiencia de vitaminas liposolubles y otros micronutrientes como el zinc, que puede disminuir en estos casos (**TABLA 6-2**).

El tercer factor precipitante más importante y habitual en el empeoramiento del estado nutricional y también de la función pulmonar es la aparición o mal control de la DRFQ. Como veremos en el apartado correspondiente de este mismo tema, la intervención precoz e intensiva es esencial para evitar esta complicación. En este caso, la intervención dietética y la terapia nutricional artificial son similares a las de los pacientes sin DRFQ, solo que orientadas a las recomendaciones nutricionales específicas de estos pacientes.

Cuando cualquiera o ninguna de las anteriores situaciones acontece y detectamos un empeoramiento en el estado nutricional del paciente (IMC <20 kg/m^2 o pérdida de peso en los últimos 4-6 meses) que no mejora con las recomendaciones dietéticas habituales, el siguiente paso sería la toma de suplementos nutricionales orales (SNO), habitualmente en la práctica hipercalóricos e hiperproteicos[4]. La toma de éstos debe ser incitada a realizarse fuera de las comidas principales o de otros momentos que ocasionen una disminución en la ingesta habitual de estos pacientes. Se ha observado mayor utilidad de los SNO cuando se toman a corto plazo y existe pérdida de peso reciente o en pacientes con afectación pulmonar avanzada[5]. No existen fórmulas específicas con inmunonutrientes u otros farmaconutrientes

que hayan demostrado mayor eficacia que las poliméricas convencionales, aunque los SNO específicos para diabetes cumplen generalmente con las necesidades dietéticas del paciente con FQ (hidratos de carbono con bajo índice glucémico y grasas con importante componente de ácidos grasos monoinsaturados), y por tanto podrían ser los más adecuados, incluso en ausencia de DRFQ. En cualquier caso, cuando las dietas poliméricas no son bien toleradas o existe malabsorción severa, se pueden emplear dietas peptídicas (aportan proteínas hidrolizadas en forma de oligopéptidos), que suelen estar enriquecidas con triglicéridos de cadena media (TCM) con mayor facilidad de absorción, sin necesidad de lipasa o sales biliares[6].

La toma de estimulantes de apetito como la ciproheptadina o el acetato de megestrol parece mejorar el peso y el apetito a corto plazo (menos de 6 meses), pero no está exenta de efectos secundarios y los estudios analizados no son de gran calidad, por lo que deben usarse con precaución[7].

Hasta un 10-15% de estos pacientes no consigue llegar a objetivos nutricionales mediante dieta y SNO, por lo que habría que plantear al paciente la indicación de nutrición enteral por sonda con la idea de revertir este momento crítico de desnutrición y, con ello, el empeoramiento del estado pulmonar y funcional que ello acarrea[8]. Es importante explicar bien al paciente de la necesidad de esta terapia nutricional y pactar unos objetivos a medio plazo, ya que esta medida le puede ocasionar un impacto emocional negativo añadido al propio de la enfermedad y de la situación crítica en la que se encuentra[9]. En función de la clínica y situación funcional del paciente, se podría pautar todo el aporte en forma de nutrición enteral (NE) de manera exclusiva, o bien mantener tratamiento dietético y de SNO durante el día y aportar NE nocturna en perfusión continua. Como ocurre con los SNO, se deben probar fórmulas poliméricas, valorando las fórmulas diabéticas, que pueden mejorar la variabilidad glucémica y el control metabólico, mientras que en los pacientes con IPE que no toleren estas fórmulas habría que probar con fórmulas peptídicas[10]. Por ejemplo, la infusión de un envase de 500 ml de una fórmula DM hipercalórica nocturna, le proporcionaría 750 kcal, y habría que procurar que concluya a una hora adecuada que no influya en una disminución de ingesta posterior del desayuno.

Si el estado de desnutrición se cronifica, o el paciente es incapaz de llegar a requerimientos por sí mismo mediante ingestas, estaría indicada la colocación de una sonda de gastrostomía. El mantenimiento de las ingestas diurnas y la colocación de una sonda de botón proporcionarían mejor calidad de vida y de imagen corporal en estos pacientes, por lo que sería necesaria su valoración. Un problema que nos encontramos durante la perfusión

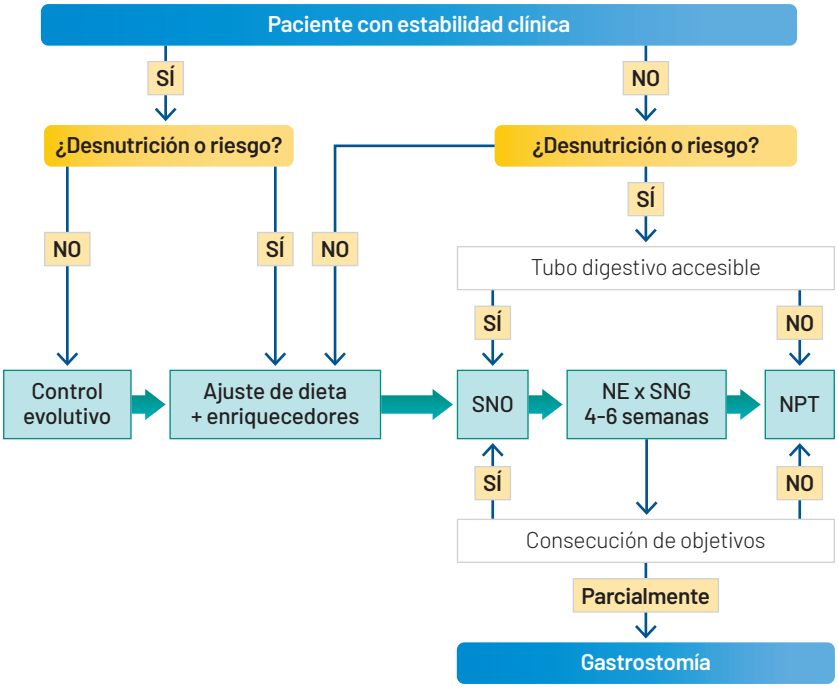
de la NE nocturna es la necesidad de dormir incorporado (al menos, 30º) y, por otro lado, la administración de enzimas pancreáticas. La opción más habitual es la ingesta de dichas enzimas al iniciar la NE y, después, de madrugada (a las 3:00-4:00 h, aproximadamente), lo que supondría un inconveniente para el paciente. Recientemente se han desarrollado sistemas de perfusión continua de enzimas pancreáticas concomitantes a los de NE, aunque aún no están disponibles en la mayoría de centros[11]. Es preciso recordar que estas enzimas necesitan un medio ácido para su mejor absorción, por lo que si se vierten en el estómago conviene tomarlas con zumos y valorar siempre el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones.

Existen situaciones clínicas extremas que ocasionan que el paciente no pueda nutrirse de manera adecuada por vía enteral, precisando una nutrición parenteral total (NPT). Además de las indicaciones habituales y generales de la misma, en estos pacientes puede haber mayor incidencia de colopatía, y alteraciones de la motilidad y/o de la absorción intestinal, que dificultan el alcance de sus altos requerimientos calórico-proteicos. Otra indicación provisional sería una situación clínica respiratoria límite con ventilación mecánica no invasiva, donde el paciente habitualmente no podrá alimentarse por vía oral ni por sonda. También hay que valorarla en pacientes desnutridos que no lleguen a requerimientos nutricionales por vía digestiva y se estén preparando para un trasplante pulmonar, no sólo porque mejora el pronóstico, sino también porque la desnutrición es una contraindicación relativa para el mismo[9].

La duración de este tipo de tratamiento nutricional es variable en función de la clínica del paciente, pudiendo ser incluso necesaria la indicación de nutrición parenteral domiciliaria (NPD), bien total o complementaria, si el paciente no puede o no quiere nutrirse a través de la vía digestiva de manera adecuada. En estos casos, aunque los sistemas venosos centrales tunelizados como el Hickmann, o los de acceso periférico (*Peripheral Inserted Central Catheter*, PICC) pueden ser una opción, la colocación de un reservorio venoso subcutáneo es más cómoda para pacientes jóvenes, en los que buscamos la mayor calidad de vida posible. Este sistema también admite una pauta de menos días de la NPD en pacientes que pueden alimentarse por vía digestiva pero de manera insuficiente, permitiendo incluso al paciente poderse retirar la aguja (*gripper*) durante algunos días y realizar mayor y mejor vida social (bañarse en la piscina o la playa, deporte, etc.).

En la **FIGURA 6-1** se muestra el algoritmo de tratamiento nutricional en la fibrosis quística.

Figura 6-1 Algoritmo de tratamiento nutricional en la fibrosis quística



Diabetes relacionada con la fibrosis quística

Introducción

La diabetes relacionada con la fibrosis quística (DRFQ) es la complicación no respiratoria más frecuente de esta enfermedad, aumentando su prevalencia con la edad, de manera que hasta la mitad de los pacientes adultos con FQ pueden presentarla. La aparición de esta entidad conlleva un deterioro en la función respiratoria, con un aumento asociado de morbimortalidad[12,13].

La patofisiología de la DRFQ es compleja, siendo la principal causa de la misma la pérdida de islotes pancreáticos secretores de insulina (así como la deficiencia de glucagón a cargo de las células α), ocasionada por una fibrosis secundaria al aumento de viscosidad de las secreciones pancreáticas. Recientemente también se postula una posible alteración en los canales de cloro a nivel de las propias células beta, ya que éstas parecen

expresar la proteína CFTR. Además, habría que añadir un componente variable de insulinorresistencia, así como otros factores que pueden influir, como la alteración de la motilidad intestinal, o gastroparesia[14].

Su afectación en el empeoramiento de la función pulmonar es de causa multifactorial. Fundamentalmente, la deficiencia de insulina ocasiona un estado de catabolismo que promueve un peor curso clínico en general, y pulmonar en particular. La propia hiperglucemia también puede ocasionar efectos directos negativos a nivel bronquial, favoreciendo la colonización bacteriana[13].

Clínica

Su instauración es progresiva, siendo extremadamente rara la aparición de cetoacidosis diabética. Habitualmente se comienza a manifestar en situaciones de aumento de insulinorresistencia, como en infecciones respiratorias o tratamiento con glucocorticoides, predominando las hiperglucemias posprandiales. Posteriormente, a medida que avanza la insulinopenia, se alteran también las glucemias en ayunas. En cuanto a las hipoglucemias, pueden aparecer como en otros tipos de diabetes, normalmente secundarias a tratamiento insulínico, y aunque los pacientes presentan una secreción disminuida de glucagón, mantienen la capacidad de respuesta catecolaminérgica, por lo que se atenúan las dificultades en su recuperación.

La DRFQ no está exenta de la aparición de complicaciones microvasculares, aunque es raro que acontezcan antes de los 10 años de su aparición, y suelen ser de carácter más leve que en otros tipos de diabetes, siendo las más frecuentes la neuropatía y la gastroparesia. La enfermedad macrovascular, por su parte, no acontece por ahora en la FQ, aunque el aumento progresivo en la supervivencia de estos pacientes probablemente conlleve la aparición de la misma en años venideros[14].

Diagnóstico

Como hemos comentado con anterioridad, lo primero que se afecta en la DRFQ es la glucemia posprandial, de manera que cerca de dos tercios de los pacientes no presentan hiperglucemia en ayunas. Por este motivo, y debido a que la sobrecarga oral de glucosa (SOG) con 1,75 g/kg de peso o máximo de 75 g es la prueba que mejores resultados ha obtenido en términos de pronóstico clínico, se considera ésta como la prueba de elección en el depistaje de la DRFQ, siendo positiva cuando la glucemia plasmática

es 200 mg/dl a las 2 h. Aunque en pacientes con estabilidad clínica se pueden utilizar los criterios diagnósticos habituales de diabetes *mellitus*, como una HbA1c ≥6,5%, este parámetro ha demostrado infradiagnosticar la DRFQ, presentando valores menores de lo esperado en relación a las glucemias de los pacientes. Como explicación se ha postulado un incremento en el *turnover* de hematíes relacionado con la inflamación, así como que muchos pacientes presentan cantidades significativas de péptido C en periodos precoces del proceso.

Es importante la detección precoz de una DRFQ que puede estar oculta en estadios iniciales, pero que sin embargo, ya en criterios diagnósticos de prediabetes, puede ocasionar un deterioro importante en la función pulmonar y en el estado nutricional. Por ello, las guías recomiendan realizar el cribado mediante SOG anualmente a partir de los 10 años de edad y en situación de pretrasplante pulmonar, y estudiar también la aparición de DRFQ en los pacientes con nutrición enteral, tratamiento prolongado con corticoides, cuando experimentan una pérdida de peso involuntaria, en caso de aumento en la frecuencia de exacerbaciones respiratorias o disminución súbita de la función, y cuando el paciente padece una astenia importante (en la **TABLA 6-3** se exponen los criterios diagnósticos de la DRFQ)[14].

Las guías NICE recientemente publicadas recomiendan la realización de una monitorización continua de la glucemia (MCG) durante varios días si la SOG está alterada para confirmar el diagnóstico[15]. En el caso de gestación en una paciente con DRFQ, se recomienda su cribado al final del primer y

Tabla 6-3 Criterios diagnósticos de DRFQ[14]

Situación clínica	Parámetro diagnóstico
Estabilidad clínica.	Criterios estándares de la ADA[17]: • Glucosa basal en ayunas ≥126 mg/dl. • SOG (75 g) con glucosa plasmática ≥200 mg/dl a las 2 h. • HbA1c ≥6,5% (si es < no la descarta). • Glucemia aleatoria ≥200 mg/dl acompañada de síntomas cardinales.
Enfermedad aguda (antibioterapia hospitalaria, corticoterapia sistémica).	Persistencia más de 48 horas de: • Glucosa basal en ayunas ≥126 mg/dl . • Glucemia plasmática 2 h posprandial ≥200 mg/dl.
Pacientes con NE continua.	Glucemia plasmática durante o al terminar la NE ≥200 mg/dl en al menos dos días.

ADA: American Diabetes Association; **NE:** nutrición enteral.

segundo trimestre mediante MCG o SOG, aunque la diabetes gestacional no debe ser considerada DRFQ, y requiere ser evaluada a las 6-12 semanas del parto[15,16].

Tratamiento

El objetivo en el control de la diabetes en este caso difiere del de la DM tipo 1 o 2, que se basa fundamentalmente en evitar la aparición de complicaciones micro y macrovasculares en el futuro, de manera que en la FQ el foco principal recae en la conservación del estado nutricional y de la función pulmonar. La base del manejo de la DRFQ es la educación diabetológica, que engloba la dieta (capítulo 5), ejercicio físico aeróbico (al menos 150 minutos semanales), monitorización glucémica e insulinoterapia. El manejo requiere ser individualizado, al no poder realizarse sesiones educativas grupales por el riesgo de infección cruzada entre pacientes[12].

La insulina es la base del tratamiento de la DRFQ y su administración debe iniciarse de manera precoz para evitar el estado procatabólico de la insulinopenia, que puede conllevar declive en la función pulmonar y nutricional. Su uso ha demostrado mejor control glucémico y mejoría del estado nutricional y respiratorio, así como de las exacerbaciones pulmonares y, por ende, de la morbimortalidad de estos pacientes[16].

Inicialmente, al presentar los pacientes cierta reserva insulínica, se puede iniciar tratamiento con insulina basal, prandial o bolo-basal en función de los controles glucémicos y de la situación del paciente en ese momento (infecciones, corticoterapia, nutrición enteral, etc.). Debido a la capacidad anabólica de la insulina, su dosis debe ser titulada a la máxima tolerada por el paciente, sin que presente hipoglucemias[16]. Una posible guía para la insulinización de estos pacientes es la expuesta en la **TABLA 6-4**. Las bombas de infusión continua de insulina han demostrado ser de utilidad en estos pacientes, y su uso podría ser ideal en pacientes con múltiples dosis de insulina, además de permitir un mejor control en situaciones agudas que conllevan una descompensación glucémica, como es el caso de las exacerbaciones pulmonares[18].

Aunque se ha observado empeoramiento de la función pulmonar en pacientes con intolerancia a la glucosa o prediabetes, en el momento actual no hay evidencia del beneficio en el uso del tratamiento insulínico en este estadio.

El uso de otras terapias antidiabéticas se está estudiando en la DRFQ. No serían adecuados fármacos que puedan ocasionar pérdida de peso, como

Tabla 6-4 Guía de insulinización en pacientes con DRFQ

Principios generales	• Iniciar insulinoterapia de manera temprana. • Para revertir el estado catabólico, titular la insulina a la máxima dosis posible sin presentar hipoglucemias. • En paciente estable, iniciar con 0,5-0,8 UI/kg/peso/día.
DRFQHA–	• Pautar o insulinas prandiales únicamente o una dosis de insulina basal, dependiendo del patrón de ingestas del paciente. • Iniciar con 0,5-1 UI/15 g de hidrato de carbono. • Pauta correctora con 0,5-1 UI por cada 50 mg/dl por encima de 150 mg/dl e ir ajustando.
DRFQHA+	• El paciente precisa régimen bolo-basal. • El objetivo es ±0,25 UI/kg/día de insulina basal, pudiendo empezar por la mitad si es preciso. • Considerar bomba de infusión continua de insulina.
DRF con NE nocturna	• Una dosis de insulina regular + insulina NPH es una opción, cubriendo la primera y segunda parte de la noche, respectivamente. • Se puede calcular el contenido de carbohidratos de la fórmula de NE para calcular la dosis de inicio (0,5-1 UI/15 g de hidrato de carbono). Dividir la dosis total a la mitad para cada insulina. • Otra opción es usar insulina detemir en pacientes con fórmulas de NE que no ocasionen pico importante de hiperglucemia (fórmulas de DM). En este caso, si el paciente precisa insulina basal diurna, se podrían administrar 2 dosis de esta insulina, con una dosis mayor antes de la NE.

DRFQHA–: DRFQ sin hiperglucemia en ayunas; **DRFQHA+:** DRFQ con hiperglucemias en ayunas; **NE:** nutrición enteral; **UI:** Unidad de insulina; **NPH:** *Neutral Protamine Hagedorn*.
Tabla modificada de Mohet A, et al[16].

la metformina, los análogos de GLP-1 o los glucosúricos, teniendo en cuenta además que el efecto protector cardiovascular que ocasionan estos dos últimos grupos de fármacos carece de relevancia en estos pacientes, ya que no presentan enfermedad macrovascular. El fármaco no insulínico que más se ha investigado hasta el momento ha sido la repaglinida, incluyendo un estudio multicéntrico y aleatorizado en comparación con insulina humana regular en el que no se observaron diferencias entre grupos a nivel de control metabólico, BMI Z-*score*, ni afectación pulmonar durante dos años de evolución[19]. Sería interesante, en cualquier caso, realizar nuevos estudios comparándolo con terapia bolo-basal mediante insulinas más noveles de perfil más rápido (en cuanto a las prandiales) y que permitan un ajuste al alza más fino sin aumento de hipoglucemias. Los fármacos tipo incretinas o incretin-miméticos podrían tener algún espacio en el tratamiento de estos pacientes, al estimular la célula ß (ejerciendo su efecto

fundamentalmente sobre la glucemia posprandial) y no ocasionar pérdida de peso ni hipoglucemias, aunque el retraso en el vaciado gástrico que ocasionan puede ser un inconveniente. En cualquier caso, hacen falta más estudios para realizar recomendaciones basadas en la evidencia en el uso de estos fármacos.

Como consecuencia del efecto directo del CFTR en el desarrollo de la DRFQ, es de prever que los nuevos fármacos moduladores de dicha proteína mejoren el control de la diabetes, no sólo por ese motivo, sino también por la presencia de menos complicaciones pulmonares que ocasionan habitualmente insulinorresistencia.

Seguimiento

Se recomienda que el paciente con insulinoterapia se realice al menos tres autocontroles glucémicos capilares al día, incluyendo posprandiales, aunque en algunos que realizan mucho ejercicio, o con gastroparesia, reagudizaciones, etc., pueden ser precisos hasta ocho al día. En estos casos, una monitorización continua de la glucosa podría estar indicada, proporcionando un ajuste más preciso de la insulina con menos hipoglucemias, además de evitar los pinchazos necesarios para los autocontroles capilares. No hay datos sobre los objetivos glucémicos ideales en la DRFQ, por lo que se utilizan los mismos de la diabetes *mellitus* tipo 1 y 2, intentando conseguir glucemias preprandiales entre 70 y 130 mg/dl y posprandiales a las 2 h menores de 180 mg/dl. Para evitar la aparición de complicaciones microvasculares se recomienda una HbA1c <7%, aunque hay que individualizar y ser menos estrictos, por ejemplo, con los pacientes que presentan hipoglucemias habituales[14].

Se debe monitorizar la aparición de complicaciones microvasculares anualmente a partir de los 5 años a partir del momento del diagnóstico de la DRFQ, y si éste se desconoce, desde que el paciente presente hiperglucemia en ayunas[14].

PUNTOS CLAVE

- → Es preciso suplementar con determinados micronutrientes a los pacientes con FQ estable e intensificarlos si presentan IPE.
- → Ante la presencia o riesgo de desnutrición hay que añadir precozmente a la dieta suplementos orales, nutrición enteral e incluso parenteral si fuese preciso.
- → La DRFQ es frecuente y se asocia a peor función pulmonar y pronóstico clínico.
- → La sobrecarga oral de glucosa de 75 g es el test de cribado de elección.
- → La insulina es el tratamiento de elección de la DRFQ, ajustando la pauta según el tipo de hiperglucemia predominante e ingestas/nutrición artificial del paciente.

Bibliografía

1. Turck D, Braegger CP, Colombo C, Declerq D, Morton A, Pancheva R et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. Clin Nutr. 2016; 35(3): 557-77.
2. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community. Clin Nutr. 2019; 38(1): 1-9.
3. Athanazio RA, da Silva LVRF, Vergara AA, Ribeiro AF, Riedi CA, Andrade Procianoy EF, et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis. J Bras Pneumol. 2017; 43(3): 219-45.
4. Collins S. Nutritional management of cystic fibrosis – an update for the 21st century. Paediatric Respiratory Reviews. 2018; 26: 4-6.
5. Smyth RL, Rayner O. Oral calorie supplements for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2017;(5):CD000406.
6. Olveira G, Olveira C. Nutrición, fibrosis quística y aparato digestivo. Nutr Hosp. 2008; 23(2): 71-86.
7. Chinuck R, Dewar J, Baldwin DR, Hendron E. Appetite stimulants for people with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2014;7:CD008190.
8. Shimmin D, Lowdon J, Remmington T.Enteral tube feeding for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2019. 22;7:CD001198.
9. Salcedo Posadas A, Gartner S, Girón Moreno RM, García Novo MD. Tratado de Fibrosis quística. 1º Edición. Madrid: Justim, 2012.
10. Ojo O, Brooke J. Evaluation of the Role of Enteral Nutrition in Managing Patients with Diabetes: A Systematic Review. Nutrients. 2014; 6: 5142-52.

11. Schwarzenberg SJ, Borowitz D; 20 gastroenterologists, 23 CF physicians, 17 CF dietitians and 1 Pharm D. Challenging barriers to an option for improved provision of enteral nutrition. J Cyst Fibros. 2019; 18(4): 447-9.
12. Frost F, Dyce P, Ochota A, Pandya S, Clarke T, Walshaw MJ, Nazareth DS. Cystic fibrosis-related diabetes: optimizing care with a multidisciplinary approach. Diabetes Metab Syndr Obes. 2019; 26(12): 545-52.
13. Pu MZ, Christensen-Adad FC, Goncalves AC, Minicucci WJ, Ribeiro JD, Ribeiro AF. Insulin therapy in patients with cystic fibrosis in the pre-diabetes stage: a systematic review. Rev Paul Pediatr. 2016; 34(3): 367-73.
14. Moran A, Pillay K, Becker D, Granados A, Hameed S, Acerini CL. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. Pediatr Diabetes. 2018; 19(27): 64-74.
15. National Institute for Heatlh and Clinical Excellence. ICE guidelines: Cystic fibrosis: diagnosis and management. 2017. NG78.1.
16. Moheet A, Moran A. Pharmacological management of cystic fibrosis related diabetes. Expert Rev Clin Pharmacol. 2018; 11(2): 185-91.
17. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. Diabetes Care. 2019; 42(1): S13-28.
18. Hardin DS, Rice J, Rice M, Rosenblatt R. Use of the insulin pump in treat cystic fibrosis related diabetes. J Cyst Fib. 2009; 8(3): 174-8.
19. Ballmann M, Hubert D, Assael BM, Staab D, Hebestreit A, Naehrlich L, et al. Repaglinide versus insulin for newly diagnosed diabetes inpatients with cystic fibrosis: a multicentre, open-label,randomised trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018; 6(2): 114-21.

7

AFECTACIÓN DIGESTIVA EN EL PACIENTE CON FIBROSIS QUÍSTICA

Dr. Miguel Ángel Martínez Olmos
Servicio de Endocrinología y Nutrición
Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (A Coruña)

Dra. Esther Molina Pérez
Servicio de Aparato Digestivo
Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (A Coruña)

Introducción

Además de la afectación pancreática, manifestación gastrointestinal clave en la fibrosis quística (FQ), el aumento de la esperanza de vida en esta enfermedad ha conllevado un aumento de complicaciones digestivas tanto únicas, como el síndrome de obstrucción intestinal distal (DIOS), como comunes a la población, caso de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). Así, la práctica totalidad de pacientes con fibrosis quística presentará alguna complicación digestiva a lo largo de su vida. En la **TABLA 7-1** se presentan las principales causas de síntomas gastrointestinales crónicos en pacientes con FQ.

En la patogenia común con el resto de la enfermedad, una función alterada del regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) afecta al trasporte de cloro, sodio y bicarbonato. Consecuencia de ello el agua no difunde a través de la célula hacia la mucosa produciendo secreciones epiteliales viscosas, responsables de gran parte de las complicaciones[1].

Tabla 7-1 Principales causas de síntomas gastrointestinales crónicos en pacientes con FQ

Causa	Mecanismo	Clínica	Valoración
ERGE	Hiperinsuflación pulmonar, fármacos que reducen el tono del esfínter esofágico, retraso del vaciamiento gástrico. Puede asociarse con estreñimiento o dismotilidad generalizada.	Ardor, acidez, tos.	Tratamiento empírico con supresores del ácido tras excluir otras causas.
Estreñimiento	Secreciones anormales, deshidratación, dismotilidad, insuficiencia pancreática.	Flatulencia, anorexia, masa en fosa ilíaca izquierda.	Historia y examen físico; tratamiento empírico.
DIOS	Contenido intestinal en la zona ileocecal, con obstrucción intestinal completa o incompleta.	Dolor y distensión abdominal de inicio agudo o subagudo, con o sin vómitos, masa fecal en fosa ilíaca derecha.	Masa fecal en fosa ilíaca derecha en la radiografía abdominal.
Sobrecrecimiento bacteriano	El exceso de bacterias en el intestino delgado provoca daño de los enterocitos y desconjugación de los ácidos biliares, provocando malabsorción.	Flatulencia, dolor abdominal, diarrea acuosa, dispepsia, pérdida de peso .	Test de hidrógeno/ metano espirado, tratamiento empírico con metronidazol u otros antibióticos adecuados.

Tracto gastrointestinal

Íleo meconial (IM)

Un 10% de neonatos con FQ, habitualmente con genotipos "severos" de la enfermedad, se presentan con obstrucción intestinal por meconio espeso. La detección prenatal por ecografía y la extensión del test prenatal permiten un manejo precoz de esta complicación.

Se presenta durante los primeros tres días de vida con ausencia de expulsión de meconio y signos de obstrucción intestinal: distensión abdominal y vómitos. Se denomina "complejo" cuando se asocia perforación intestinal, incluso prenatal (peritonitis meconial), atresia o vólvulo, lo que ocurre en el 40% de casos de IM.

Los niños con IM tienen mayor riesgo de presentar colestasis, la cual suele ser transitoria y no predice enfermedad hepática. Otros datos con respecto al pronóstico de la FQ en ante esta complicación son contradictorios.

El diagnóstico se confirma mediante un enema con contraste hiperosmolar hidrosoluble (Gastrografin®). Éste suele mostrar una disminución del calibre del colon, e íleon dilatado con bolas de meconio en su interior.

Los casos no complicados se resuelven en un 20-40% mediante el enema con Gastrografin®. Pueden aparecer complicaciones en el 2-10% de casos, debidas a perforación y trastornos hidroelectrolíticos, con hipotensión y shock. En caso de complicación antes o tras el procedimiento, o ausencia de respuesta a los enemas, el tratamiento debe ser quirúrgico, con la opción más conservadora posible que corrija la obstrucción[2].

Síndrome de obstrucción intestinal distal (DIOS)

Este síndrome, único en FQ, se caracteriza por una obstrucción ileocecal aguda completa o incompleta por material intestinal espeso. Aunque puede aparecer a cualquier edad, suele hacerlo en adolescentes o adultos jóvenes. Se produce en un 10-47% de pacientes con FQ, siendo la insuficiencia pancreática, genotipo "severo" (por ej., F508del), malabsorción de grasa mal controlada, deshidratación y episodios previos de DIOS, factores asociados a su aparición.

Un mal control de la absorción de grasas por una dosis insuficiente de enzimas pancreáticas podría condicionar un enlentecimiento del tránsito intestinal y el aumento de la viscosidad del contenido que contribuya al proceso. La dismotilidad, intrínseca o yatrogénica, también es un factor a considerar en el desarrollo de un DIOS. También los episodios de deshidratación y cambios dietéticos, sin un claro desencadenante, han sido implicados en este proceso.

La manifestación clínica más habitual es la de dolor abdominal cólico en el cuadrante inferior derecho, de comienzo agudo o intermitente y progresivo. Puede acompañarse de distensión abdominal, flatulencia, vómitos, pérdida de apetito y peso, en función de la severidad de la obstrucción. Aunque habitualmente los pacientes están estreñidos, el hábito intestinal

puede tener un patrón normal o incluso haber seudodiarrea. En la exploración física destaca la presencia de masa abdominal en el cuadrante inferior derecho.

Las radiografías simples de abdomen muestran acúmulo de heces con aspecto de "burbujas" o granular en intestino delgado y colon derecho, acompañándose de dilatación de asas y niveles hidroaéreos. Otras técnicas de imagen, como la ecografía y la tomografía computarizada abdominal, pueden ayudar al diagnóstico de obstrucción y, sobre todo, excluir otras causas de complicaciones digestivas. En caso de que no se confirme el diagnóstico de DIOS mediante pruebas de imagen, deben realizarse otras pruebas, como análisis con enzimas hepáticas, amilasa y lipasa, y análisis de orina o endoscopia.

Además de la corrección hidroelectrolítica puede requerirse una sonda nasogástrica de descompresión. Los pacientes sin vómitos con tolerancia oral o por sonda pueden tratarse con volúmenes de líquidos que aclaren la obstrucción, manteniendo la adecuada descompresión para evitar aspiraciones. Puede administrarse una solución laxante osmótica a un ritmo de 20 a 40 ml/kg/h, con un máximo de 1 litro/hora, lo que suele suponer 2-3 litros en niños y 5-6 litros en adultos. Una alternativa puede ser el empleo de Gastrografin® oral o por sonda nasogástrica, el cual estimula además el tránsito intestinal. La dosis a emplear es de 50 ml en niños menores de seis años y de 100 ml en mayores, disuelto en 400 ml de agua o zumo. Se emplea la mitad de dosis en los siguientes días para completar la limpieza.

En caso de no tolerar la administración oral, el tratamiento debe realizarse con enemas de Gastrografin®, acompañados o no de laxantes. La dosis adecuada es de 100 ml disueltos en 400 ml de agua administrados en repetidas veces, hasta evidenciarse el reflujo del mismo a través de válvula ileocecal mediante control radiológico. La perforación intestinal, la isquemia y la depleción de volumen son riesgos asociados al empleo de enemas hiperosmolares. En caso de fracaso del tratamiento médico o presencia de complicaciones antes o después del mismo, debe considerarse el tratamiento quirúrgico.

Dada la posibilidad de recurrencia del DIOS, tras su resolución deben establecerse medidas que prevengan futuros episodios, como la administración diaria de polietilenglicol en dosis de 0,5-1 g/kg/día (máximo de 40 g/día), la adherencia y optimización del tratamiento con enzimas pancreáticas, una correcta hidratación, y el tratamiento del estreñimiento y del sobrecrecimiento bacteriano[3,4].

Colopatía fibrosante

Se trata de un proceso comunicado a inicios de los años 90 en pacientes con FQ en tratamiento con altas dosis de enzimas pancreáticas. Consiste en una fibrosis severa de colon asociada a estenosis y, en ocasiones, a ascitis. Se ha relacionado con un copolímero ácido metacrílico de la cubierta entérica, pero ello no se ha confirmado. Debido a esta posibilidad, no se recomienda superar la dosis de 2.500 unidades de lipasa/kg/comida[5].

Estreñimiento

Ocurre en un 25-50% de pacientes, probablemente por un mecanismo patogénico similar al DIOS. Puede estar relacionado con la aparición de prolapso rectal en pacientes con FQ. Su tratamiento suele hacerse mediante laxantes osmóticos como el polietilenglicol, añadiendo laxantes estimulantes de la motilidad, como cáscara de sen o bisacodilo, si se cree necesario. El lubiprostone, un tratamiento de segunda línea de estreñimiento refractario en adultos sin FQ, ha mostrado beneficios modestos en la FQ. Su efecto lo llevaría a cabo a través de la activación de canales de cloro tipo 2 alternativos. El linaclotide, también un fármaco de segunda línea en estreñimiento severo, no ha sido empleado en FQ al actuar a través de CFTR[6].

Prolapso rectal

Actualmente, gracias al diagnóstico más precoz y la posibilidad de mejores opciones de tratamiento del estreñimiento y la malabsorción, es una complicación poco común, apareciendo en aproximadamente el 3% de niños con FQ. Puede afectar a la mucosa o a toda la pared anorrectal. El tratamiento debe ser mecánico, con la reducción manual del prolapso para evitar el edema intestinal, seguida de tratamiento laxante con polietilenglicol para intentar evitar recurrencias. En raras ocasiones puede requerirse tratamiento quirúrgico[7].

Intususpección intestinal

Causada habitualmente por material fecal espeso, que sirve como cabeza de la misma. Ocurre en aproximadamente un 1% de pacientes con FQ, siendo sus factores de riesgo los mismos que los del DIOS. Se manifiesta con dolor abdominal cólico, vómitos, masa palpable y a veces rectorragia. El diagnóstico puede realizarse con ecografía o con un enema con Gastrografin®, el cual sirve también de tratamiento, precisándose de cirugía en caso de complicaciones o ausencia de resolución de forma conservadora.

La vacuna de rotavirus, empleada como prevención en niños con FQ, está contraindicada en aquellos con historia de intususpección[8].

Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)

Se ha comunicado ERGE sintomática en un 30-40% de pacientes con FQ, y diagnosticada por pHmetría hasta en el 90% de pacientes con enfermedad pulmonar severa, aunque su magnitud no es bien conocida.

Como ocurre en los pacientes sin FQ, el mecanismo subyacente es la relajación transitoria del esfínter esofágico inferior (EEI), pudiendo contribuir otros factores.

Si bien existe la hipótesis y estudios de registro sugieren que la ERGE puede contribuir a la enfermedad pulmonar debido a microaspiraciones, espasmo bronquial reflejo e inflamación de la vía aérea, los estudios aleatorizados y la escasa repercusión del tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP) no apoyan definitivamente dicha asociación.

Las manifestaciones clínicas de ardor, pirosis y regurgitación son similares a las de la población general, realizándose el diagnóstico por la clínica y por la respuesta a la supresión de ácido. La pHmetría y la manometría deben emplearse sólo en casos seleccionados para excluir otras causas o evaluar la eficacia de la supresión ácida.

El tratamiento no difiere del de los pacientes sin FQ, con algunos detalles específicos. La inhibición de ácido con IBP es adecuada, con el objetivo de controlar los síntomas, la posibilidad de mejorar la función pulmonar y normalizar el pH intestinal para mejorar la eficacia del tratamiento con enzimas pancreáticas. Los efectos secundarios comunicados a largo plazo con la administración de IBP hace recomendable reevaluar estos objetivos de forma periódica y suspender el tratamiento en caso de ausencia de beneficio. También debe valorarse dicha suspensión en caso de observarse exacerbaciones de la enfermedad pulmonar, déficit de vitamina B_{12}, hipomagnesemia o descenso en la mineralización ósea. Las modificaciones dietéticas no juegan un papel importante en el tratamiento de ERGE, debiendo considerarse únicamente la limitación de aquellos alimentos que puedan contribuir al reflujo: bebidas carbonatadas, cafeína, cítricos, salsas de tomate, picantes... Es conveniente realizar la fisioterapia respiratoria en ayunas, evitando la posición de Trendelemburg. Los resultados de la cirugía en estos pacientes no han sido bien estudiados, por lo que el riesgo-beneficio debe ser cuidadosamente evaluado, y otras causas asociadas al ERGE, como la gastroparesia, descartadas.

Aunque se ha comunicado un aumento en la incidencia de esófago de Barrett y de adenocarcinoma de esófago en pacientes con FQ, no está claro que su riesgo justifique la vigilancia endoscópica en estos pacientes[9,10].

Sobrecrecimiento bacteriano

Los pacientes con FQ son susceptibles de sobrecrecimiento bacteriano a causa de una disminución de la motilidad intestinal, la alteración de la flora intestinal por el uso crónico de antibióticos, el propio defecto de CTRF y la administración de supresores del ácido.

Más del 35% de pacientes pueden presentarlo, según el test de hidrógeno espirado. Como en pacientes sin FQ, esto da lugar a la toxicidad de algunos nutrientes, daño de enterocitos, malabsorción, e incluso malnutrición y desconjugación de sales biliares. Las manifestaciones clínicas son inespecíficas, con meteorismo, dolor, distensión abdominal, diarrea acuosa, dispepsia y pérdida de peso. La prueba diagnóstica de elección es el test de hidrógeno o metano espirado, si bien esta técnica puede presentar falsos positivos a causa de la dismotilidad y la malnutrición, siendo su significado en ocasiones incierto. Por ello, en caso de sospecha es conveniente el tratamiento empírico con antibióticos absorbibles o no absorbibles[11].

Enfermedad pancreática

La insuficiencia pancreática exocrina (IPE) es la complicación digestiva más frecuente en la FQ, apareciendo en un 85% de pacientes a lo largo de su vida. El grado de afectación pancreática se relaciona con el genotipo de la enfermedad. Así aquellos pacientes con dos variantes "severas" de CFTR, como F508del, N1303K, G542X y G551D, desarrollan IPE en los primeros meses de vida, mientras que aquellos con variantes "leves", como R117H o A445E, suelen asociarse a suficiencia pancreática.

La causa de la afectación pancreática es la producción de un fluido viscoso, rico en proteínas, que se espesa y obstruye los conductos pancreáticos proximales, consecuencia de la alteración en la función del CFTR. Dicha obstrucción puede comenzar durante el segundo trimestre de embarazo y llevar a la destrucción de células acinares, que son sustituidas por fibrosis. Esto conduce a la disminución o ausencia de enzimas pancreáticas: amilasa, lipasa, colipasa y fosfolipasa. La disminución de la cantidad de bicarbonato en la secreción pancreática puede, además, causar una deficiente función enzimática, inactivándola en medio ácido.

Dos tercios de los pacientes con FQ presentan IPE al nacer, desarrollándola hasta un 85% a lo largo de la vida. La principal manifestación clínica, como en pacientes sin FQ, es la presencia de deposiciones voluminosas, malolientes, con contenido graso, pegajosas o que flotan en agua. La presencia de distensión abdominal suele sugerir malabsorción, la cual puede variar a lo largo del tiempo. En el 10-15% de pacientes con insuficiencia pancreática existe un mayor riesgo de pancreatitis aguda o crónica a causa de la obstrucción de conductos, con los mismos síntomas que en pacientes sin FQ.

La determinación de elastasa fecal es suficiente para el diagnóstico inicial de IPE en pacientes con FQ; sirve como índice de función pancreática y para establecer la necesidad de tratamiento enzimático. Se realiza en una muestra de heces aislada, y sin necesidad de suspender el tratamiento enzimático en caso de haberse iniciado precozmente, ya que es una medida intrínseca de función pancreática. Un valor inferior a 200 µg/g indica IPE.

La cuantificación de grasas en heces se puede emplear para el diagnóstico inicial, pero su mayor utilidad está en la monitorización de la terapia enzimática sustitutiva. La determinación de grasa en heces recogidas durante 72 horas, junto a un registro dietético, es la más segura, aunque su sensibilidad y especificidad disminuyen por la dificultad en la recogida. Se considera anormal la excreción grasa de más del 15% del total en niños menores de 6 meses, o del 7% en mayores de esa edad.

La piedra angular en el tratamiento de la insuficiencia pancreática consiste en la terapia de sustitución con enzimas pancreáticas. Su efectividad puede afectarse por el pH del tacto gastrointestinal, mejorando su eficiencia cuando es necesario con la supresión de ácido gástrico. En pacientes con elevada sospecha de IPE, bien por clínica o por diagnóstico prenatal de dos variantes genéticas "severas", debe iniciarse el tratamiento antes de la confirmación del diagnóstico. En aquellos pacientes con baja sospecha el tratamiento está indicado cuando se evidencie la IPE. Debido a que esta puede desarrollarse con el tiempo, se recomienda la monitorización periódica de elastasa fecal y de los niveles plasmáticos de vitaminas liposolubles en aquellos pacientes con suficiencia pancreática.

Existen múltiples formulaciones con diferentes combinaciones de lipasa, proteasa y amilasa. La mayoría de las preparaciones consisten en cápsulas rellenas de microesferas con cubierta entérica, que pueden ingerirse enteras o abiertas. Las Guías clínicas de la Fundación de FQ no recomiendan el empleo de preparaciones genéricas. La dosis de enzimas se basa en las unidades de lipasa en función del peso o de la ingesta de grasa en la dieta. Según el peso, se recomienda comenzar con una dosis de 1.000

unidades de lipasa/kg peso/comida en niños menores de 4 años, y de 500 unidades de lipasa/kg/comida en mayores. La dosis se modificará en función de los síntomas, hasta un máximo de 2.500 unidades de lipasa/kg peso/comida. La dosificación basada en ingesta de grasa es útil en niños con nutrición por sonda con una cantidad conocida, comenzando con 2.000 unidades de lipasa/120 ml de fórmula. La dosis puede ajustarse a no más de 2.500 unidades de lipasa/kg/comida, con un máximo de 10.000 unidades de lipasa/kg.

En caso de falta de respuesta a dosis máximas de enzimas pancreáticas, debe valorarse la supresión de ácido gástrico con IBP. El ajuste del tratamiento suele hacerse en base a la presencia de síntomas de IPE, apoyándose en la determinación de grasas en heces si existen dudas acerca de la dosis óptima[12-15].

Enfermedades hepatobiliares[16-19]

La enfermedad hepática relacionada con FQ (EHFQ) ocurre en un 30-50% de pacientes con FQ, abarcando un amplio espectro que va desde formas leves con alteración de transaminasas hasta la presencia de hipertensión portal (HTP), asociada o no a cirrosis (TABLA 7-2). Se define con la presencia de al menos dos de los siguientes hallazgos: hepatomegalia, alteración de la bioquímica hepática, anormalidades ecográficas o histológicas. Otras complicaciones hepatobiliares incluyen colelitiasis, colecistitis y microvesícula.

La EHFQ con cirrosis biliar e HTP suele presentarse tras la primera década de vida, progresando a HTP clínicamente significativa durante la adolescencia. Las formas leves de EHFQ son comunes y suelen ser asintomáticas. Un 50% de pacientes con FQ presentan elevación de transaminasas, en ocasiones transitoria, en las primeras dos décadas de la vida. La elevación temprana y persistente de GGT parece asociarse a un riesgo de EHFQ avanzada. Se observan alteraciones ecográficas en un 20% de pacientes. En estudios sobre autopsia se ha observado cirrosis biliar focal en el 10-20% de pacientes con FQ al año de edad, y en más del 80% en adultos.

Estudios de registro han comunicado una prevalencia de cirrosis en el 7-10% de pacientes con FQ. Los pacientes con EHFQ avanzada presentan variantes "severas" de CFTR, tal como F508del, y tienen IPE y diabetes, aunque no todos los pacientes con estas variantes desarrollan enfermedad hepática. Algunos pacientes con cirrosis pueden sufrir de un

Tabla 7-2 Presentación clínica de la EHFQ

Tipo	Frecuencia en FQ	Características
Colestasis neonatal	<10%	Hiperbilirrubinemia conjugada en RN, a menudo con hepatomegalia. Por lo general, desaparece en unos meses y no es predictor de EHFQ posterior, a menos que haya NP prolongada o cirugía por IM.
Cirrosis biliar focal	20-40%	Puede o no estar asociado con elevación persistente de aminotransferasas y hepatomegalia, generalmente asintomática y en desarrollo en los primeros 12 años de vida.
Cirrosis multilobular	5-10%	Estadio avanzado de cirrosis biliar focal. Puede complicarse con hipertensión portal (que causa esplenomegalia, ascitis y várices esofágicas), sangrado gastrointestinal y deficiencias nutricionales. La disfunción de síntesis hepática (coagulopatía e hipoalbuminemia) es tardía y rara.
Hipertensión portal no cirrótica	Desconocida	Hipertensión portal con varices esofágicas, a menudo más de lo esperado para el grado de fibrosis. Si se realiza una biopsia, generalmente muestra hiperplasia nodular regenerativa con disminución de venas portales o venopatía portal obliterante.
Esteatosis hepática	10-60%	Hallazgo incidental en ecografía o biopsia hepática, con hepatomegalia transitoria. La relación entre la esteatosis hepática y el desarrollo de cirrosis biliar focal en la FQ no está clara. Puede verse desde la infancia hasta la adolescencia, y puede estar asociada con retraso en el crecimiento o emaciación. La esteatosis puede ser causada por factores yatrogénicos o ambientales como la desnutrición, los medicamentos, la deficiencia de ácidos grasos esenciales y la ingesta de etanol.

deterioro temprano de la función hepática, de tal forma que la mayoría de los trasplantes hepáticos por FQ son realizados en niños.

La disminución del flujo y el incremento de la viscosidad de la bilis obstruye los dúctulos biliares. Dicha obstrucción causa la liberación de sustancias proinflamatorias y factores de crecimiento que inducen la síntesis de colágeno en tractos portales y el subsecuente desarrollo de fibrosis. Otro mecanismo propuesto en la progresión de fibrosis consiste en la alteración de la microbiota intestinal en la teoría del eje intestino-hígado. La velocidad de progresión a cirrosis varía de forma individual, si bien la mayoría de pacientes no desarrollan colestasis, ictericia y mantienen la función de síntesis.

Existen casos de HTP no cirrótica como consecuencia del desarrollo de hiperplasia nodular regenerativa debido a obstrucción venosa portal a nivel microscópico. Otros factores relacionados con la aparición de esteatosis hepática son la malnutrición y el déficit de ácidos grasos esenciales.

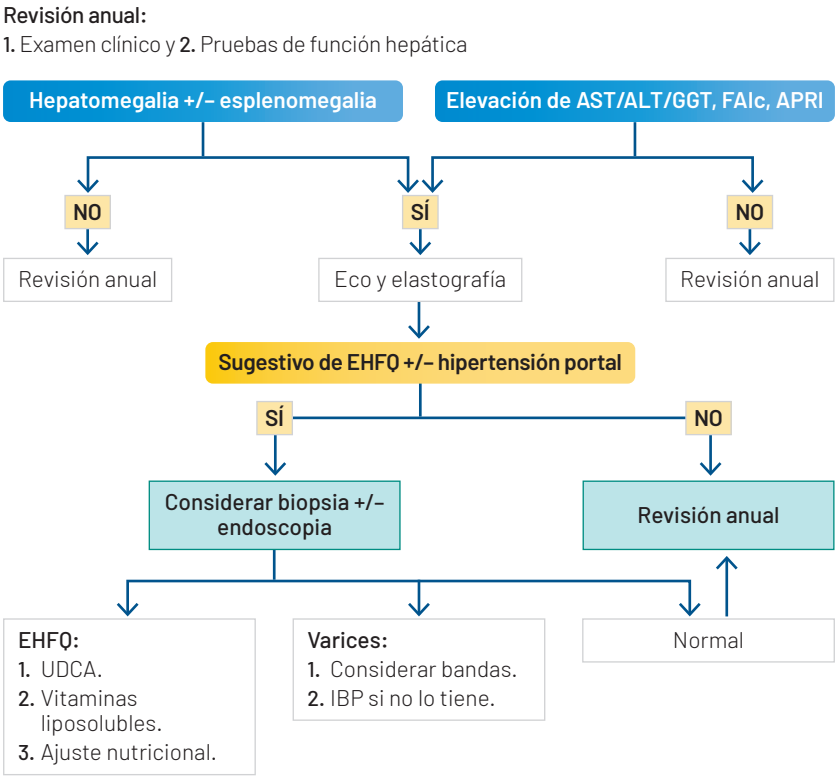
Si bien la manifestación clínica más relevante de la EHFQ es el desarrollo de cirrosis hepática, que puede conducir a HTP y sus complicaciones, la más común es la elevación asintomática de transaminasas y la esteatosis en la ecografía abdominal. Menos del 10% de niños con FQ presentan colestasis transitoria durante el periodo neonatal, asociada con frecuencia a íleo meconial. La mayoría presentan hiperbilirrubinemia conjugada y hepatomegalia. Estas alteraciones suelen resolverse en pocos meses y no predicen el desarrollo posterior de cirrosis. Sólo una minoría de pacientes con cirrosis presentarán descompensación de ésta en forma de ascitis, alteración de la síntesis hepática con coagulopatía e hipoalbuminemia, o encefalopatía hepática. Las manifestaciones cutáneas como ictericia, eritema palmar o arañas vasculares se presentan de forma tardía.

Se recomienda el cribado anual de EHFQ con el objetivo de valorar la presencia de alteraciones y evaluar el grado de lesión hepática (FIGURA 7-1). Este cribado debe incluir una exploración física para despistaje de hepatomegalia y esplenomegalia, exámenes de laboratorio que incluyan transaminasas, plaquetas como marcador subrogado de HTP y parámetros de síntesis hepática como factores de coagulación, bilirrubina y albúmina. Los tests indirectos de fibrosis, como el ratio AST y plaquetas (APRI), pueden incluirse en el seguimiento anual. Un APRI >0,4 o la elevación persistente de GGT pueden hacer recomendable realizar otros estudios. La prueba de imagen de elección es la ecografía abdominal, con o sin Doppler, que puede mostrar signos asociados a cirrosis hepática o HTP. La incorporación de la elastografía transitoria en la evaluación de pacientes con FQ puede ayudar al diagnóstico de cirrosis. Si bien la elastografía por RM es una técnica de elevada seguridad en el diagnóstico de fibrosis, su coste y disponibilidad limitan su uso.

El diagnóstico de EHFQ se basa en el hallazgo de dos o más de los siguientes signos: hepatomegalia y/o esplenomegalia, transaminasas (AST, ALT y GGT) elevadas más de 1,5-2 veces el umbral superior de la normalidad durante más de seis meses y excluidas otras causas de enfermedad hepática, y alteraciones ecográficas o biopsia hepática con hallazgos de cirrosis biliar focal o multilobular.

Una vez realizado el diagnóstico, debe excluirse la presencia de otras causas de enfermedad hepática según los protocolos habituales, y evaluar el

Figura 7-1 Algoritmo de cribado anual de la EHFQ



grado de lesión hepática mediante el estudio de la síntesis hepática y de complicaciones derivadas de la HTP, si se requiere. No se precisa la realización de biopsia hepática para evaluar la severidad, puesto que en raras ocasiones modificará el tratamiento. Ésta, además, puede infraestimar la severidad de la afectación debido a la naturaleza parcheada de las lesiones. Debe reservarse para el despistaje de otras enfermedades o para confirmar la presencia de HTP no cirrótica.

Respecto al tratamiento, debe asegurarse un adecuado soporte nutricional, puesto que la presencia anormal de ácidos biliares en la luz intestinal se asociará a la IPE, empeorando la malabsorción de grasa y de vitaminas liposolubles. Se recomienda la vacunación frente al virus de la hepatitis A y B, así como evitar hepatotóxicos y consumo de antiinflamatorios no esteroideos, con el objetivo de minimizar riesgos de descompensación en caso de EHFQ.

A pesar de su mecanismo de acción como colerético, citoprotector y antiinflamatorio, no se ha podido demostrar un claro beneficio del ácido ursodeoxicólico (UDCA) en la EHFQ, por lo que no existe consenso sobre si debe emplearse de forma universal o sólo en aquellos pacientes con colestasis persistente y fibrosis. Se emplea a dosis de 10-20 mg/kg/día, dividido en dos dosis. EL UDCA no es eficaz en la colelitiasis de pacientes con FQ, dado que su principal componente no es el colesterol.

En pacientes con hallazgos de HTP debe realizarse una endoscopia digestiva alta para el despistaje de varices esofagogástricas. Dado que los betabloqueantes no están recomendados en pacientes con FQ por el riesgo de desencadenar broncoespasmo, la profilaxis primaria del sangrado debe realizarse mediante ligadura con bandas elásticas (LBE). La inserción de una derivación percutánea portosistémica (TIPs) puede estar indicada en caso de recurrencia de hemorragia, imposibilidad o fracaso de la LBE en el control de las varices.

En caso de deterioro de la función hepática, debe considerarse la posibilidad de trasplante hepático. Es difícil conocer el momento óptimo para el trasplante o la indicación de trasplante combinado hígado-pulmón, puesto que problemas nutricionales o la enfermedad pulmonar progresiva pueden complicarlo. Se consideran indicaciones de trasplante hepático a las siguientes: la hemorragia por varices no controlada médicamente, ascitis e ictericia, deterioro de la función de síntesis hepática, síndrome hepatopulmonar, síndrome portopulmonar con respuesta a tratamiento y malnutrición severa sin respuesta a tratamiento sustitutivo con enzimas pancreáticos y de la diabetes. En pacientes con enfermedad pulmonar avanzada debe considerase el trasplante combinado de hígado-pulmón. La supervivencia del trasplante hepático es similar al de otras enfermedades hepáticas, de un 85% al año de trasplante y del 64-78% a los 5 años.

Enfermedades de vías biliares

Vesícula

La FQ se asocia a microvesícula, colelitiasis y colecistitis. Se presenta una microvesícula en el 25-30% de pacientes adultos, definida como aquella con un eje mayor inferior a 35 mm. Se desconoce la causa, aunque podría deberse a un mal desarrollo fetal.

Se ha comunicado la presencia de colelitiasis en más del 12% de pacientes con FQ. Ello se debe a la producción de bilis litogénica por la pérdida de ácidos biliares en heces. El diagnóstico se puede realizar mediante ecografía y ecoendoscopia en caso de sospecha de coledocolitiasis. Si bien no precisa tratamiento cuando es asintomática, debe considerarse la colecistectomía profiláctica antes del trasplante pulmonar. La cirugía está indicada en caso de cólico biliar severo o recurrente.

Está aumentada la frecuencia de colecistitis debido a obstrucción por barro biliar o piedras, siendo el diagnóstico y manejo de ésta similares a los de pacientes sin FQ.

Colangitis esclerosante en la fibrosis quística

Suele manifestarse como dolor abdominal, asociado o no a ictericia. La presencia de cálculos ductales puede ser única o múltiple, y la afectación hepática puede ser segmentaria. Ésta puede progresar hasta la aparición de colangitis piógena recurrente, con hepatolitiasis y estenosis biliares. Es recomendable el cribado mediante ecografía abdominal y colangiorresonancia si fuese necesario. No está establecido el tratamiento óptimo, siendo adecuado un abordaje multidisciplinar con UDCA, antibioterapia, terapéutica endoscópica y/o resección segmentaria hepática si fuese preciso.

Seguimiento de la afectación digestiva en la fibrosis quística

En el seguimiento de pacientes con FQ (**FIGURA 7-1**) debe incluirse la valoración de la función digestiva, fundamentalmente la presencia de insuficiencia pancreática exocrina y de enfermedad hepática relacionada con FQ.

- En presencia de síntomas digestivos o de afectación del estado nutricional deben valorarse las causas digestivas que puedan contribuir a esta situación.
- En ausencia de síntomas digestivos o alteraciones del estado nutricional, la valoración periódica (anual) de los niveles de elastasa fecal puede ayudarnos a descartar la presencia de insuficiencia pancreática.
- Si el valor de elastasa fecal es menor de 200 µg/g de heces: iniciar tratamiento empírico con enzimas pancreáticas en función del peso del paciente y del contenido graso de cada ingesta, evitando más de 2.500 UI/kg en cada ingesta con el fin de prevenir la colopatía fibrosante.
- Una vez iniciado el tratamiento con enzimas pancreáticas, si la evolución clínica es correcta se deben mantener, pero si la evolución del estado

nutricional no es favorable o persisten datos de maldigestión/malabsorción, se puede añadir IBP al tratamiento y también se debe cuantificar la grasa en heces.

- Anualmente se debe valorar la presencia de hepatomegalia y/o esplenomegalia y determinar enzimas hepáticos, así como tests no invasivos de fibrosis (APRI). Si hay anormalidades, realizar ecografía abdominal y elastografía hepática.
- Con estas pruebas, ante la sospecha de EHFQ, valorar la posibilidad de iniciar tratamiento con UDCA, y si hay datos de hipertensión portal, valorar la presencia de varices esofágicas mediante endoscopia y, si es necesario, considerar un programa de ligadura con bandas.

PUNTOS CLAVE[20]

- → **Aproximadamente una tercera parte de pacientes con FQ tienen síntomas de reflujo gastroesofágico; deben descartase otras patologías digestivas como causa de sus síntomas.**
- → **El DIOS, proceso único en FQ, es más frecuente en pacientes con insuficiencia pancreática; debe diferenciarse de otras entidades como estreñimiento, enfermedad de Crohn ileocecal, apendicitis, intususpección, y colopatía fibrosante, entre otras.**
- → **El sobrecrecimiento bacteriano puede ocurrir por diversos factores en pacientes con FQ, y con frecuencia provoca síntomas inespecíficos que pueden interferir con el estado nutricional; si se sospecha, debe hacerse tratamiento empírico antibiótico.**
- → **El 85% de los pacientes con FQ tienen insuficiencia pancreática, que requiere el uso de enzimas pancreáticos. Los pacientes sin insuficiencia pancreática tienen riesgo de pancreatitis aguda.**
- → **La EHFQ puede tener múltiples presentaciones, desde la alteración de bioquímica hepática o la esteatosis hepática hasta el desarrollo de hipertensión portal no cirrótica a cirrosis biliar focal que puede progresar a multilobular con sus complicaciones.**
- → **Todas las manifestaciones gastrointestinales de la FQ pueden interferir con el estado nutricional y requieren de su diagnóstico y manejo adecuado para optimizar la situación del paciente y evitar consecuencias negativas.**

Bibliografía

1. Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic fibrosis. N Engl J Med. 2005; 352: 1992-2001.
2. Carlyle BE, Borowitz DS, Glick PL. A review of pathophysiology and management of fetuses and neonates with meconium ileus for the pediatric surgeon. J Pediatr Surg. 2012; 47: 772-81.
3. Colombo C, Ellemunter H, Houwen R, Munck A, Taylor C, Wilschanski M. Guidelines for the diagnosis and management of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis patients. J Cyst Fibros. 2011; 10(2): S24-8.
4. Farrelly PJ, Charlesworth C, Lee S, Southern KW, Baillie CT. Gastrointestinal surgery in cystic fibrosis: a 20-year review. J Pediatr Surg. 2014; 49: 280-3.
5. Smyth RL, van Velzen D, Smyth AR, et al. Strictures of ascending colon in cystic fibrosis and high-strength pancreatic enzymes. Lancet. 1994; 343: 85.
6. van der Doef HP, Kokke FT, Beek FJ, Woestenenk JW, Froeling SP, Houwen RH. Constipation in pediatric cystic fibrosis patients: an underestimated medical condition. J Cyst Fibros. 2010; 9: 59-63.
7. El-Chammas KI, Rumman N, Goh VL, Quintero D, Goday PS. Rectal prolapse and cystic fibrosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2015; 60: 110-2.
8. Holmes M, Murphy V, Taylor M, Denham B. Intussusception in cystic fibrosis. Arch Dis Child. 1991; 66: 726-7.
9. Sabati AA, Kempainen RR, Milla CE, Ireland M, Schwarzenberg SJ, Dunitz JM et al. Characteristics of gastroesophageal reflux in adults with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2010; 9: 365-70.
10. Pauwels A, Blondeau K, Dupont LJ, Sifrim D. Mechanisms of increased gastroesophageal reflux in patients with cystic fibrosis. Am J Gastroenterol. 2012; 107: 1346-53.
11. Gelfond D, Borowitz D. Gastrointestinal complications of cystic fibrosis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013; 11: 333-42.
12. Li L, Somerset S. Digestive system dysfunction in cystic fibrosis: challenges for nutrition therapy. Dig Liver Dis. 2014; 46: 865-74.
13. 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: 189-93.
14. Cystic Fibrosis Foundation, Borowitz D, Robinson KA, et al. Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. J Pediatr. 2009; 155: S73.
15. Taylor CJ, Chen K, Horvath K, Hughes D, Lowe ME, Mehta D et al. ESPGHAN and NASPGHAN Report on the Assessment of Exocrine Pancreatic Function and Pancreatitis in Children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2015; 61: 144-53.
16. Stonebraker JR, Ooi CY, Pace RG, Corvol H, Knowles MR, Durie PR, et al. Features of Severe Liver Disease With Portal Hypertension in Patients With Cystic Fibrosis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016; 14: 1207-15.
17. Debray D, Kelly D, Houwen R, Strandvik B, Colombo C. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. J Cyst Fibros. 2011; 10(2): S29-36.
18. van de Peppel IP, Bertolini A, Jonker JW, Bodewes FAJA, Verkade HJ. Diagnosis, follow-up and treatment of cystic fibrosis related liver disease. Curr Opin Pulm Med. 2017; 23: 562-69.

19. Flass T, Narkewicz MR. Cirrhosis and other liver disease in cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2013; 12: 116-24.

20. Sabharwai S, Schwarzenberg SJ. Cystic fibrosis: Overview of gastrointestinal disease. Mallory GB, Heyman M, ed. UpToDate. Hoppin, AG: UpToDate Inc. https://www.uptodate.com (Accessed on December 12, 2019).

8

HOSPITALIZACIÓN A DOMICILIO EN LA FIBROSIS QUÍSTICA

Dr. Miguel A. Ponce González
Medico Especialista en Neumología. Jefe de la Unidad de Hospitalización a Domicilio
Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín
(Las Palmas de Gran Canaria)

Introducción

La fibrosis quística (FQ) es la enfermedad genética letal más frecuente en la población caucasiana y es, probablemente, la enfermedad crónica en la que la supervivencia se ha incrementado más llamativamente en los últimos 25 años. La mejora en las terapias respiratorias, así como en los nuevos tratamientos, han contribuido claramente a ello[1].

En los pacientes afectados de FQ se incrementan las exacerbaciones y los ingresos a partir de la segunda década de la vida, de tal forma que el paciente y la familia se van familiarizando con muchos efectos del tratamiento. En la mayoría de ocasiones no existen razones por las que no pueda llevarse a cabo dicho tratamiento en el propio domicilio del enfermo, de manera que la hospitalización a domicilio (HADO) les ofrece una oportunidad de evitación de ingreso hospitalario, sobre todo cuando precisan de antibióticos parenterales por infecciones respiratorias, ya que la respuesta a los antibióticos orales va disminuyendo por las resistencias.

Desde el punto de vista asistencial, los expertos consideran las unidades de HADO como beneficiosas para el tratamiento y manejo de los pacientes

con agudizaciones respiratorias, como son los pacientes con FQ. De hecho, en España, la primera descripción publicada de un programa de tratamiento antibiótico intravenoso domiciliario en HADO fue en niños con FQ en 1988[2].

Los beneficios de la HADO en estos pacientes son: evitar la posibilidad de contraer infecciones nosocomiales respiratorias; mejorar la efectividad de tratamientos como la oxigenoterapia, la ventilación mecánica y la rehabilitación a domicilio; y potenciar la adherencia a tratamientos crónicos y el control nutricional, dada la elevada prevalencia de desnutrición en estos pacientes. Asimismo, el paciente ve acortada su hospitalización, se reduce el estrés y las cargas familiares y se incrementa la calidad de vida del propio paciente al convertirse éste en protagonista y responsable de su tratamiento.

Estamos asistiendo a un gran desarrollo de los programas de HADO, ya que son numerosos los pacientes que se benefician de ellos en la actualidad, ampliándose cada vez más los procesos subsidiarios de recibir atención domiciliaria. Existe experiencia en diálisis peritoneal, nutrición parenteral, oncología, SIDA y otras enfermedades infecciosas que requieren tratamiento intravenoso, y cada vez más en enfermedades respiratorias crónicas, la FQ o el EPOC agudizado. Esto se debe principalmente a:

1. Elevado coste del tratamiento y de la cama hospitalaria en los centros altamente tecnificados.
2. Posibilidad de evitar complicaciones propias del hospital, fundamentalmente las infecciones nosocomiales.
3. Inadecuación del hospital para tratar los problemas no agudos.
4. La mejoría actual de la calidad de la vivienda en cuanto a las comunicaciones, que favorece el tratamiento en el propio domicilio del paciente.
5. Posibilidad de que el paciente pueda elegir dónde quiere tratarse.
6. La tendencia actual a considerar un error que un paciente deba permanecer en el hospital sólo para recibir medicación intravenosa, si por lo demás se encuentra estable, lo que se consideraba hasta muy recientemente un motivo ineludible para permanecer ingresado en el hospital.

En la actualidad, en lo que respecta al control clínico de estos enfermos, existe suficiente tecnología para monitorizar a domicilio su situación respiratoria con miniespirómetros y pequeños oxímetros que permiten conocer su función ventilatoria e intercambio de gases, de forma instantánea y en ambiente extrahospitalario. Existe un gran desarrollo del material

médico que nos permite asistir al paciente agudizado con FQ en el domicilio con las mismas garantías que si estuviera en el hospital. De esta forma, la mayoría de pruebas diagnósticas básicas y terapéuticas que necesita para completar su recuperación pueden ser realizadas en el domicilio. Si a todo ello unimos la llegada de la telemedicina, que nos permite el control de las constantes vitales del enfermo sin desplazarnos del hospital, queda claro que la hospitalización a domicilio es una opción segura y fiable. El futuro de una enfermedad crónica respiratoria como la FQ está en la óptima organización de un completo equipo de atención domiciliaria para así evitar los ingresos hospitalarios.

Criterios de ingreso y de exclusión

La HADO puede definirse como un modelo asistencial que consiste en un modelo organizativo capaz de dispensar un conjunto de atenciones y cuidados médicos y de enfermería de rango hospitalario a los pacientes en su domicilio. Se trata de una EXTENSIÓN del hospital al domicilio del paciente. Constituye un recurso sustitutivo a la hospitalización convencional y no complementario. En ausencia de HADO, el paciente tiene que ingresar.

Este último concepto es el que la diferencia de la atención domiciliaria llevada a cabo en Atención Primaria, ya que se trata de un servicio que ofrece cuidados y tratamientos especializados de carácter hospitalario. La HADO y la atención a domicilio son conceptos que habitualmente se prestan a la confusión y conviene que sean aclarados.

La HADO es útil para aquellos pacientes que han superado la fase aguda de su patología con criterios de ingreso hospitalario, pero que aún continúan con una situación clínica comprometida y con necesidad de una atención especializada por profesionales del ámbito hospitalario que ofrezcan suficientes garantías de calidad y seguridad para el paciente. Existe una serie de condiciones mínimas para determinar que un paciente pueda ser atendido en su domicilio por el servicio de HADO:

1. **Diagnóstico establecido:** el paciente debe tener un diagnóstico establecido y, por consiguiente, un tratamiento pautado que luego podrá ser modificado por el equipo de HADO según la evolución, aunque como alternativa a esta norma hay que valorar aquellos pacientes clínicamente estables con dudas diagnósticas y que están pendientes de pruebas diagnósticas complementarias, que podrán ser completadas durante su ingreso en HADO.

2. Situación clínica estable:

- Paciente consciente y bien orientado.
- Temperatura <38 °C.
- Tensión arterial: sistólica entre 90 y 160 mmHg, diastólica entre 60 y 95 mmHg.
- Frecuencia cardiaca entre 60 y 100 lpm; descartar arritmias graves.
- Ausencia de trabajo respiratorio (FR <24 rpm).
- Descartar alteraciones hidroelectrolíticas o gasométricas severas:
  - Na^+: 130-145 mEq/l; K^+: 3-5,5 mEq/l.
  - pH arterial: 7,35-7,45.
  - PCO_2: 35-45 mmHg.

3. Condiciones no médicas: existe otra serie de requisitos básicos que deben ser tenidos en cuenta (TABLA 8-1):

- Aceptación por parte del paciente y la familia del ingreso en esta unidad mediante la firma de un consentimiento informado, como opción asistencial plenamente establecida.
- Se debería considerar como norma general la posibilidad de admitir pacientes que vivan como domicilio habitual a menos de una isócrona de 30 minutos del hospital en coche o menos de 20 km, por si existieran complicaciones.
- Confirmar siempre dirección y teléfono de contacto (fijo y móvil).
- Que el paciente tenga las condiciones sociofamiliares óptimas. Hay que destacar que los problemas sociofamiliares nunca deben ser la causa de inclusión de los pacientes en el servicio. Es imprescindible para el ingreso la existencia del denominado cuidador principal. Es importante que una persona, preferiblemente familiar del paciente, esté en condiciones

Tabla 8-1 Criterios de ingreso del paciente respiratorio agudo en hospitalización a domicilio

No existencia de criterios de hospitalización convencional.
Buena evolución de la agudización respiratoria.
Mejoría del estado general y disminución de la frecuencia respiratoria.
Consentimiento informado.
Establecimiento de una distancia máxima al hospital.
Posibilidad de comunicación directa con el paciente.
Existencia de entorno social adecuado. Cuidador.

de colaborar con el equipo médico y de enfermería en los cuidados que requiere el enfermo y que sirva de interlocutor, una vez el paciente esté solo en el domicilio. Para ello se hará hincapié en el adiestramiento y aprendizaje, para que pueda ser capaz de llevar a cabo determinadas tareas más técnicas. En el caso de los pacientes pediátricos con FQ, suelen ser los padres los encargados de esta tarea.

Aspectos organizativos de la hospitalización a domicilio en los pacientes con fibrosis quística

Antibióticos endovenosos en domicilio

Las infecciones endobronquiales recurrentes en la FQ requieren un tratamiento con antibióticos intravenosos durante varias semanas, el cual se administra habitualmente en el hospital, afectando en consecuencia a los costes de salud y la calidad de vida de los pacientes y sus familias. El tratamiento antibiótico domiciliario endovenoso (TADE) realizado en una unidad de HADO puede ser una alternativa al ingreso hospitalario en los pacientes con exacerbación de bronquiectasias crónicas como es la fibrosis quística, como consecuencia de una infección respiratoria. Nuestro grupo de trabajo publicó recientemente un trabajo multicéntrico[3] sobre seguridad y efectividad del TADE en 360 pacientes, en este caso con pacientes con EPOC agudizado. Muchos de ellos, con bronquiectasias secundarias con criterios de ingreso hospitalario y que precisan antibioticoterapia endovenosa, pueden ser manejados en unidades de HADO si cumplen criterios de estabilidad clínica y gasométrica de una forma efectiva y segura, y no observamos mayor numero de complicaciones o efectos adversos en los casos en los que hay una implicación en la preparación y en la administración del antibiótico por parte del paciente/cuidador.

El tratamiento antibiótico se seleccionará según el resultado del cultivo de esputo. Para las exacerbaciones leves moderadas, el ciprofloxacino es el antibiótico más utilizado, pero en exacerbaciones moderadas/graves se deberán asociar 2 antibióticos antipseudomónicos, dada la habitual prevalencia de esta bacteria en estos pacientes, durante 15-21 días.

A nivel domiciliario, el TADE puede administrarse mediante diversos sistemas, como pueden ser por gravedad, bombas electrónicas o bombas elastoméricas. Según nuestra experiencia, los dispositivos elastoméricos

intermate para medicación parenteral son una buena opción, con un número de complicaciones muy reducido y una óptima seguridad, previa colocación de una vía venosa al paciente (FIGURA 8-1). Prácticamente pueden administrarse toda clase de antibióticos parenterales en el domicilio con seguridad, aunque se procura buscar los de posología más cómoda para mayor comodidad del paciente, del cuidador y del personal sanitario. Entre ellos destacan las cefalosporinas parenterales de 3ª generación, los carbapenemes, la teicoplanina, la piperacilina-tazobactam, los aminoglucósidos, etc.

Figura 8-1

Paciente ingresada en la unidad de HADO del Hospital Dr. Negrín tratada con terapia antibiótica parenteral domiciliaria (TADE) a través de una vía venosa central.

En situación estable, en los enfermos colonizados por *Pseudomonas aeruginosa* se administra el tratamiento antibiótico nebulizado (tobramicina, colistina) en dispositivos específicos de administración domiciliaria.

Existe una revisión Cochrane sobre la TADE en la fibrosis quística[4], publicada en el año 2008, donde se incluyeron ensayos controlados aleatorios en los que se comparaba el tratamiento a domicilio con antibióticos intravenosos contra el tratamiento con antibióticos intravenosos administrado en el hospital. Los estudios incluían adultos y niños con FQ y se incluyeron todos los tipos de antibióticos y regímenes administrados por vía intravenosa. Las alteraciones personales, familiares y en los patrones de sueño y alimentación fueron menos importantes en los sujetos que permanecían en casa que en aquellos hospitalizados. La terapia en el domicilio era más barata para las familias y para el hospital. Concluyeron que, a corto plazo, la terapia en el domicilio no es nociva para los pacientes y, en general, reduce las alteraciones sociales. La decisión de intentar prestar el tratamiento a domicilio debe ser individual y basarse en la disponibilidad de recursos locales apropiados.

Hay que destacar la existencia de un consenso sobre TADE en FQ[5], publicado con el objetivo de diseñar un adecuado programa de asistencia

domiciliaria dados sus importantes beneficios, ya que contribuye a mejorar la calidad de vida del paciente con FQ y su familia y supone un ahorro importante para el hospital. En ese consenso se concluye que las ventajas del TADE superan a los inconvenientes, sobre todo porque permite al enfermo continuar su vida normal en el trabajo o los estudios, aspectos que se ponen más de manifiesto cuando el paciente llega a la edad adulta.

En el año 2008 se publicó un interesante estudio por Martínez Meca *et al.*[6], en el que se valoraba la seguridad de los ciclos de TADE en una unidad de FQ con 55 pacientes en un periodo de 5 años. Se analizaron las características de los pacientes, el tipo de antibioterapia y el acceso venoso utilizado, así como los dispositivos de administración, complicaciones surgidas y resolución de las mismas. En ese estudio se concluyó que la TADE es una modalidad terapéutica que, ajustándose a unos criterios de inclusión y exclusión predeterminados, presenta escasas complicaciones y permite reducir el número de estancias hospitalarias.

Parece, por tanto, lógico que el uso de la TADE se siga incrementando en los próximos años, debido a la mayor expectativa de vida de estos enfermos y a que la terapia domiciliaria es la elegida habitualmente por la población adulta con fibrosis quística.

Terapias respiratorias a domicilio (TRD)

Con el apoyo de un servicio de HADO con experiencia en pacientes neumológicos, y con un personal médico, de enfermería y de fisioterapia entrenados, podemos conseguir que la adaptación, el adiestramiento y el correcto manejo de los dispositivos de terapia domiciliaria respiratoria, tales como oxigenoterapia y aerosolterapia, pueda ser óptimo. Asimismo, la HADO constituye una gran oportunidad para el adiestramiento en el uso de broncodilatadores con cámara o polvo seco.

Oxigenoterapia domiciliaria

La oxigenoterapia domiciliaria es fundamental para proporcionar al paciente la concentración de oxígeno necesaria para conseguir un intercambio gaseoso adecuado. Para ello, suele ser necesario el uso de mascarilla al 24-35% o gafas hasta 3 litros por minuto (lo suficiente para alcanzar una pO_2 de 60 mmHg o una saturación de O_2 del 90% sin provocar acidosis). Ante una clínica sospechosa de hipercapnia o un descenso mantenido de la pO_2, debe realizarse una gasometría. Es importante comprobar en cada visita que la concentración y el flujo corresponden a lo prescrito por el facultativo, y enseñar al paciente y a la familia a hacerlo. Hay que avisar al

paciente y a sus cuidadores de la necesidad de no fumar ni encender mecheros, encendedores, braseros, etc., cerca de donde se esté administrando el oxígeno, y de no usar productos inflamables (alcohol, aceites, éter, etc.) en la limpieza del sistema, ni en las superficies en contacto o cerca de él.

En el domicilio es conveniente comprobar el funcionamiento, las conexiones y la ausencia de fugas del sistema, y enseñar a la familia a detectar y solventar las mismas cuando aparezcan. Se colocará una alargadera para favorecer la autonomía del paciente, comprobando también aquí la presencia de fugas. Hay que evitar acodamientos en el sistema de conducción e instruir a la familia.

Respecto al método de administración del oxígeno:

- Cuando se usen gafas nasales: introducir las gafas en las ventanas nasales, y pasarlas por detrás y por encima de las orejas, juntándolas bajo el mentón.
- Cuando se use mascarilla: adaptarla a la nariz y la boca y pasar la tira elástica por detrás de las orejas. Evitar fugas que provoquen irritación en los ojos.

Existen diferentes modalidades de administración de la oxigenoterapia domiciliaria:

Fuentes estáticas o fijas: las fuentes estáticas o fijas administran oxígeno en el domicilio a pacientes estables en situación de insuficiencia respiratoria crónica con escasa o nula movilidad. Disponemos de las siguientes fuentes estáticas:

- Bombonas o cilindros de oxígeno: el oxígeno gaseoso procede de un dispositivo de almacenamiento. Se utilizan los cilindros de aluminio o acero, aunque tienen un uso muy restringido. Indicados en pacientes con poca movilidad y como fuente de seguridad de otros dispositivos si fallara el suministro eléctrico.
- Concentrador de oxígeno: es la más empleada. Es un dispositivo con ruedas que precisa estar conectado a la red eléctrica. Facilita cierta autonomía dentro del domicilio. Indicados en pacientes que precisen bajos flujos (3-4 lpm) y que realicen salidas esporádicas.

Sistemas portátiles de oxígeno: las fuentes portátiles han de utilizarse en aquellos pacientes activos, tanto dentro como fuera del domicilio. Estos equipos deben asegurar el suministro adecuado de oxígeno durante la realización de actividades lejos del domicilio. Disponemos de diversas fuentes portátiles:

- Oxígeno líquido: dispositivos que constan de una base nodriza y de una mochila para los desplazamientos. Pueden emplearse a pulsos o a flujo continuo. Indicados en pacientes que precisen flujos de oxígeno altos en reposo (>3-5 litros por minuto) y en aquellos que puedan desarrollar una actividad laboral o con capacidad de deambulación y que no puedan prescindir del suministro.
- Concentrador portátil de oxígeno: es un dispositivo recientemente introducido, que tiene mayores posibilidades de utilizarse fuera de casa al depender de baterías y suministro eléctrico, y que puede adaptarse a cualquier toma de red eléctrica o la batería de un automóvil. La autonomía suele ser de unas 3-4 h, aunque es dependiente del flujo de oxígeno utilizado. No pueden ser usados con equipos de presión (CPAP, BIPAP) y no se recomienda su uso durante el sueño.

Aerosolterapia domiciliaria

Es un método de tratamiento basado en la administración de sustancias en forma de aerosol por vía inhalatoria, que ofrece la posibilidad de utilizar fármacos en dosis muy pequeñas y hacerlos llegar casi exclusivamente al lugar donde van a desarrollar su acción (FIGURA 8-2).

Figura 8-2

Paciente con agudización asmática ingresada en la unidad de HADO del Hospital Dr. Negrín con aerosolterapia y control oximétrico.

Para ello se utilizan nebulizadores, que son dispositivos encargados de convertir soluciones o suspensiones en aerosoles de un tamaño tal que puedan ser inhalados y depositados en las vías respiratorias bajas. Pueden ser nebulizadores neumáticos o *jet* (hospital), ultrasónicos o de malla. Pueden utilizar como fuente de energía un compresor mecánico de aire o un gas comprimido (aire u oxígeno).

Con estos sistemas se pueden nebulizar desde fármacos broncodilatadores (salbutamol, bromuro de ipratropio o esteroides nebulizados) hasta antibióticos nebulizados, entre los que cabe destacar la tobramicina o la colimicina como los más frecuentes.

En la prescripción de un fármaco nebulizado en el domicilio deben estar bien aclaradas y explicadas las siguientes cuestiones :

- Tipo de fuente de aire (bombona de oxígeno o compresor).
- Tipo de nebulizador (ultrasónico, *jet* o de malla).
- Pieza bucal o mascarilla nasobucal.
- Fármaco, dosis y frecuencia de administración.
- Tipo de solución en que debe prepararse (suero fisiológico y/o agua destilada).
- Volumen de solución en que debe disolverse.

Ventilación mecánica domiciliaria

Se denomina ventilación mecánica domiciliaria (VMD) al conjunto de medidas de soporte ventilatorio, tanto invasivas como no invasivas, empleadas como tratamiento del fracaso respiratorio crónico y llevadas a cabo en el domicilio del paciente. En estos casos, los objetivos de la ventilación mecánica son aumentar la duración y la calidad del sueño, mejorar la calidad de vida, mejorar el estado funcional y aumentar la supervivencia[6].

La ventilación mecánica no invasiva domiciliaria (NID), usada junto a la oxigenoterapia en pacientes con FQ, puede mejorar el intercambio de gases durante el sueño en mayor medida que la oxigenoterapia sola en la enfermedad moderada a grave. La repercusión de este tratamiento en las exacerbaciones pulmonares y en la progresión de la enfermedad continúa siendo poco clara. Es necesario realizar ensayos controlados aleatorios a largo plazo, con poder adecuado, para determinar los efectos clínicos de la ventilación no invasiva en la FQ y en la mejoría al esfuerzo.

Fisioterapia a domicilio

El paciente debería iniciar fisioterapia respiratoria previa evaluación del mismo y según el mecanismo de obstrucción de la vía aérea que predomine. Existen evidencias de la importancia de la fisioterapia respiratoria en pacientes con broncopatía crónica donde destaca la EPOC, el asma bronquial y la FQ. Así, Shelledy *et al*.[8] demostraron que la fisioterapia respiratoria domiciliaria podría disminuir el número de reingresos hospitalarios, reduciría costes y mejoraría la calidad de vida en pacientes con asma bronquial.

Los pacientes con FQ deben entrar en programas de rehabilitación respiratoria (dirigidos por profesionales especializados) que incluyan técnicas de fisioterapia respiratoria y programas de ejercicio que mejoren la tolerancia a la actividad física y la calidad de vida. Tienen como objetivo, por

un lado, ayudar a la expulsión de secreciones para evitar la obstrucción bronquial y, por otro, mejorar el estado físico y la disnea mediante ejercicio controlado, fortalecimiento muscular y técnicas de relajación y respiración controlada.

La fisioterapia respiratoria es uno de los tratamientos fundamentales y obligados en estos pacientes. Debido a la cronicidad de los síntomas, se debe practicar ininterrumpidamente desde el diagnóstico de la enfermedad. Por esta razón, el fisioterapeuta especializado enseña las técnicas en un principio a la familia, y más tarde al propio paciente. La fisioterapia debería instaurarse de forma preventiva, desde que se establece el diagnóstico, incluso si el niño está asintomático. En la primera infancia son los padres los responsables de realizar la fisioterapia a su hijo, con la supervisión periódica del fisioterapeuta[9].

Se distinguen dos tipos de técnicas a realizar en el domicilio del paciente con broncopatía crónica, coordinadas con la medicación broncodilatadora:

- **Técnicas de drenaje de secreciones:** las técnicas de higiene bronquial son especialmente relevantes cuando la obstrucción está causada fundamentalmente por la presencia de secreciones en la vía aérea.
- **Técnicas de reeducación ventilatoria:** orientadas a conseguir una ventilación más eficaz (disminución de la frecuencia respiratoria y aumento del volumen corriente) a través del restablecimiento de patrones de mecánica ventilatoria, mejora de la distribución de la ventilación, reequilibrio de volúmenes y capacidades pulmonares, mejora de la relación ventilación-perfusión y mejora del estado y del trabajo de las estructuras de la caja torácica.

Control nutricional en domicilio

La HADO ofrece un manejo multidisciplinar de estos pacientes, incluyendo los aspectos nutricionales[10]. La importancia de un óptimo estado nutricional ha sido bien demostrada en los pacientes con FQ; incide en la mortalidad, disminuye la morbilidad y podría favorecer un menor deterioro de la función pulmonar.

A nivel domiciliario se han de controlar la ingestas alimenticias (y de suplementos orales nutricionales en los que los tengan pautados) de todos los pacientes con FQ, así como aquellos pacientes portadores de sonda nasogástrica o de gastrostomía. En cuanto a las gastrostomías, enfermería debe controlar y supervisar el estado del estoma, su limpieza e higiene, controlar el adecuado estado de los sistemas de alimentación y asegurar el aporte alimenticio correcto, dando las normas adecuadas a la familia.

En aquellos casos en los que los pacientes precisen de nutrición parenteral domiciliaria, se requiere un manejo común con el servicio de Endocrinología y Nutrición para establecer pautas de seguimiento, valorando en domicilio la correcta administración de la misma, controlando estrictamente las condiciones de higiene y manejo de los sistemas, y vigilando la aparición de complicaciones infecciosas (fiebre, aspecto de la vía venosa central, etc.) o mecánicas relacionadas con el catéter. Periódicamente se realizarán controles de parámetros nutricionales, glucemias e iones, entre otros.

Protocolo de seguimiento

Procedencia de los pacientes

Los pacientes pueden provenir del servicio de urgencias, de plantas de hospitalización (unidades de alta resolución, Medicina Interna, Neumología...), de consultas (Medicina Interna, Neumología y Endocrinología), así como de los centros de Atención Primaria.

Una vez decidido el ingreso, enfermería de la unidad de HADO valorara la vía que tiene el paciente, la presencia o no de sondas y las necesidades del paciente. Se administrará una hoja informativa sobre cuidados de la vía venosa, toma de temperatura, precauciones en actividades y precauciones en oxigenoterapia y uso de broncodilatadores nebulizados. Asimismo, se realizará la recogida de datos administrativos del paciente, la explicación del funcionamiento de la unidad y la petición de oxigenoterapia y nebulizador, si es preciso.

Seguimiento en hospitalización a domicilio

Visitas a domicilio

El régimen de organización de visitas puede ser valorado individualmente por las unidades de HADO, adaptándose a los pacientes y a las características de cada hospital. En todo caso, consideramos que la visita diaria de enfermería es imprescindible, y la médica, lo más habitual posible en el contexto de pacientes con infección respiratoria aguda y principalmente durante los primeros días, hasta observar una mejoría de la clínica del paciente en cuanto a estabilidad respiratoria, expectoración y fiebre.

Durante su seguimiento domiciliario deberán medirse los siguientes parámetros diarios por parte de la enfermería responsable del paciente:

temperatura, tensión arterial y frecuencia cardiaca, saturación de O_2, frecuencia respiratoria y grado de disnea (escala BMRC).

Para que la educación sea efectiva, es importante establecer una relación de confianza entre el equipo sanitario y el paciente, de forma que éste pueda exponer sus dudas, preocupaciones y miedos. La HADO constituye una de las fórmulas asistenciales más exitosas para conseguir este objetivo. El profesional sanitario deberá utilizar un lenguaje comprensible para los pacientes y/o sus familiares, aclarando aquellos conceptos expuestos que no hayan sido del todo comprendidos e invitándoles a exponer las dudas y preguntas que hayan podido surgir. Entre los objetivos en el domicilio de los pacientes están:

A. Correcto uso y adiestramiento de terapia inhalatoria: dispositivos PDI o polvo seco: *Turbuhaller, Handihaller, Breezhaller, Aerolizer,* etc.; cámaras inhalatorias; aerosolterapia domiciliaria de broncodilatadores y antibióticos nebulizados, oxigenoterapia; ventilación no invasiva.

B. Promover la actividad física y conocer que la FQ es una enfermedad crónica y necesita de tratamiento habitual broncodilatador y nebulizado. Reconocer los síntomas de infección respiratoria. Estrategias para reducción del efecto disneizante en crisis y reconocimiento de las mismas. Una combinación de ejercicio aeróbico y de resistencia parece ser la mejor forma de abordar el programa de ejercicios en la FQ.

C. Revisar las vías venosas que porta el paciente. Se establece un protocolo en cuanto a cuidados y mantenimiento del acceso venoso que incluye curas periódicas de la zona de inserción con técnica aséptica (cada 48-72 horas y siempre que el apósito esté sucio o deteriorado) y el sellado y heparinización de las luces del catéter venoso siempre que éste fuese utilizado. Esta técnica la realizará el paciente o su familiar, una vez haya recibido la formación necesaria.

D. Repasar aspectos nutricionales, sobre todo en pacientes diabéticos y desnutridos. Asimismo, si portan nutrición artificial, revisar la misma y su correcto uso.

E. No está indicada la obtención de forma rutinaria de gases arteriales, muestras sanguíneas, cultivo de esputo y/o radiografía de tórax en pacientes que presentan agudización respiratoria en FQ. La realización de dichas exploraciones se valorará individualmente en función de la falta de respuesta al tratamiento antibiótico, fiebre y/o afectación del estado general.

Cobertura asistencial

Un aspecto a tener en cuenta es el grado de participación médica en las unidades de HADO, ya que habitualmente esta vigilancia suele ser realizada por los equipos de enfermería. Nuestro grupo es partidario de una intervención médica directa conjunta y de forma coordinada con el personal de enfermería. Consideramos que un seguimiento médico directo de los pacientes garantizará que los cuidados aportados en una unidad de HADO sean de las mismas características que en los pacientes ingresados en planta convencional.

Además, consideramos que, desde un punto de vista legal, quizás sea importante contar con la supervisión médica ante posibles eventualidades, que si ocurren y son de gravedad deberán ser manejadas previo traslado al servicio de urgencias del hospital de referencia. Lo ideal sería que el médico sea preferentemente especialista en Neumología, quien garantizará la responsabilidad de instaurar el tratamiento, valorar el curso evolutivo del paciente con FQ e infección respiratoria, detectar la posible aparición de complicaciones y decidir el momento del alta o derivación al hospital en caso de evolución tórpida.

Tiempo de seguimiento y criterios de alta

Habitualmente, los pacientes con bronquiectasias infectadas, como ocurre en la FQ, suelen precisar 2 semanas (y hasta un máximo de tres semanas) de antibióticos parenterales, habitualmente antipseudomónicos, ya sea por presentar una exacerbación respiratoria, para tratar la primoinfección por *Pseudomonas aeruginosa* o para reducir la carga bacteriana en pacientes con infección bronquial crónica.

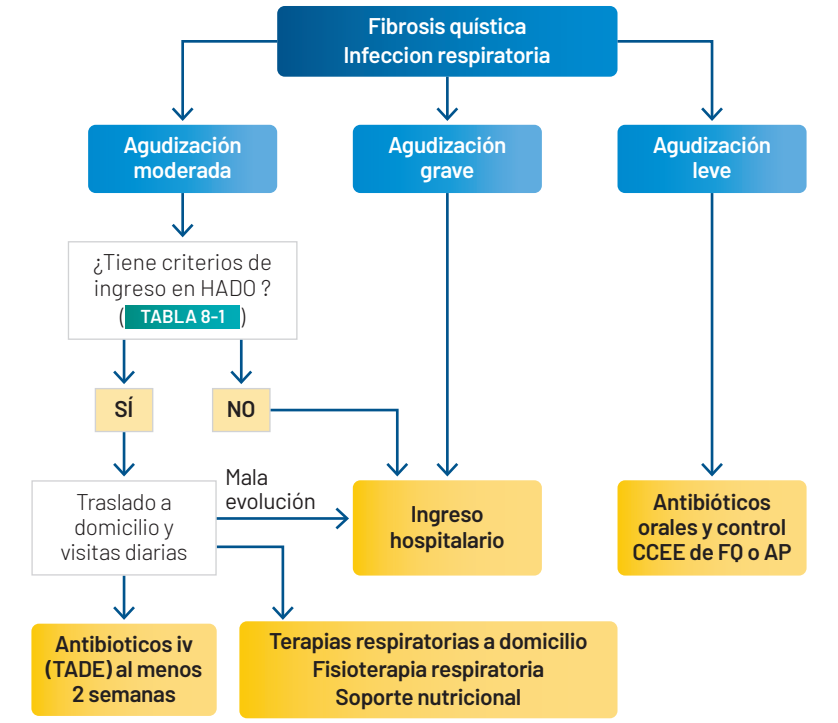
En cuanto a los criterios de alta del seguimiento domiciliario, los criterios a seguir suelen ser la clínica del paciente, con desaparición o mejoría significativa en los síntomas respiratorios y menor expectoración y aclaramiento de los esputos. En pacientes con reingresos de repetición, visitas a urgencias repetidas o ingresos previos en UCI, se podría plantear contactar con médico de Atención Primaria para seguimiento más estricto del paciente o visita domiciliaria conjunta, si fuera posible, además del seguimiento hospitalario en consultas de Neumología.

En relación a la posibilidad de valorar el reingreso hospitalario, cabe destacar que diversos estudios han constatado que, una vez alcanzada la meseta de respuesta máxima broncodilatadora, la administración de más medicación no se traduce en una mayor mejoría clínica. Aquellos pacientes que han recibido un tratamiento adecuado durante varios días y

permanecen sintomáticos, que requieren oxigenoterapia para mantener una $SatO_2$ superior al 90% y que muestran una reducción persistente de la función pulmonar (FEV1 o PEF inferior al 40%), deben ser hospitalizados. Por otra parte, deberán ser igualmente reingresados aquellos pacientes que por cualquier motivo sufren un deterioro agudo, apareciendo los criterios de gravedad de asma comentados previamente.

En la FIGURA 8-3 se muestra el algoritmo de ingreso en HADO del paciente con FQ y agudización infecciosa.

Figura 8-3 Algoritmo de ingreso en HADO del paciente con FQ y agudización infecciosa



Bibliografía

1. Yankaskas J, Marshall BC, Sufian B, et al. Cystic fibrosis adult care. Consensus conference report. Chest. 2004; 125: S1-S39.
2. Antelo MC, Pestaña A. Tratamiento antibiótico domiciliario en niños con fibrosis quística e infección. An Esp Pediatr. 1988; 28(Supl 31): 55.
3. Ponce González MA, Mirón Rubio M, Mujal Martinez A, Estrada Cuxart O, Fiuza Perez D, Salas Reinoso L, et al. Effectiveness and safety of outpatient parenteral antimicrobial therapy in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Int J Clin Pract. 2017; 71(12): 1-9.
4. 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 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: http://www.update-software.com. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
5. Escribano MA. Diagnóstico y tratamiento de la exacerbación infecciosa de la FQ. Arch Bronconeumol. 2001; 37(8): 316-24.
6. Martínez-Meca A, San Juan D, Fernández Peñalba ML, Gómez de María I, Requeijo E, et al. Seguridad del tratamiento antibiótico intravenoso domiciliario en pacientes adultos con fibrosis quística. Rev Patol Respir. 2008; 11(2): 61-6.
7. Mehta S, Hill NS. Noninvasive ventilation. Am J Respir Crit Care Med. 2001; 163: 540-77.
8. Shelledy D, Legrand TS, Gardner DD, Peters J. A randomized, controlled study to evaluate role of an in home asthma disease management program provided by respiratory therapists in improving outcomes and reducing the cost of care. Journal of Asthma. 2009; 46: 194-201.
9. Postiaux G. Fisioterapia Respiratoria en el niño. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 2000.
10. 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.

9

FARMACOLOGÍA Y SU DISPENSACIÓN EN EL PACIENTE CON FIBROSIS QUÍSTICA

Dra. Cristina Vázquez López
Servicio de Farmacia
Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (Pontevedra)

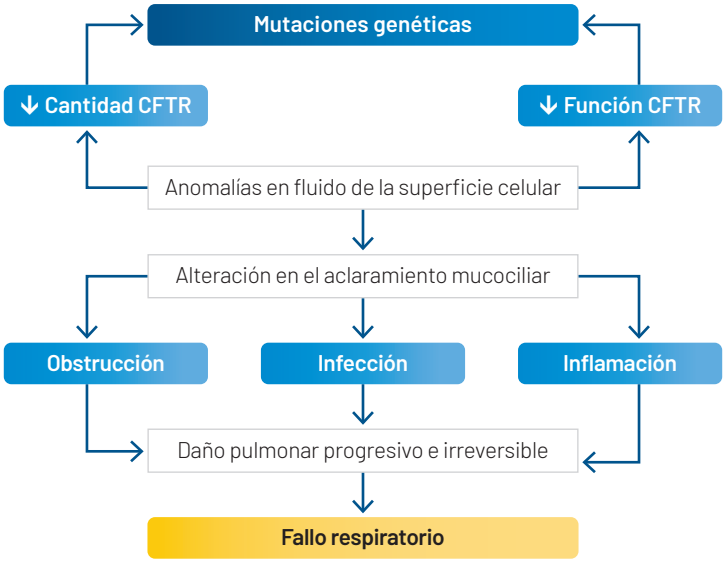
Dra. Guadalupe Piñeiro Corrales
Jefe del Servicio de Farmacia
Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (Pontevedra)

Introducción

La fibrosis quística (FQ) es causada por mutaciones en el gen que codifica una proteína que funciona como Canal Regulador de Conductancia Transmembrana de la Fibrosis Quística (CFTR). De este gen se han descrito más de 1.000 mutaciones, si bien la más frecuente es la AF508, se produce por la pérdida del aminoácido fenilalanina en la posición 508 y representa el 70% de las mutaciones en europeos de origen caucásico. El fallo de la CFTR en distintos epitelios explica las manifestaciones multisistémicas, incluyendo las respiratorias, digestivas, hepáticas, metabólicas y reproductivas.

En el epitelio respiratorio, esta mutación ocasiona que se impida la secreción del ion cloro al lumen de la vía aérea, generando la no retención del ion sodio y por tanto de agua, produciendo pérdida de hidratación de las secreciones bronquiales. Esta alteración de las características del *mucus* bronquial predispone a la infección por bacterias, especialmente *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*, lo que sumado a la

Figura 9-1 Fisiopatología y objetivo principal del tratamiento.



respuesta inflamatoria neutrofílica del huésped, termina produciendo secreciones espesas y viscosas, que obstruyen la vía aérea, y destrucción con fibrosis de las paredes bronquiales[1].

Este fenómeno inflamatorio crónico de la vía aérea, causante del daño anatómico y funcional de la FQ, está presente desde las primeras semanas de vida, incluso en ausencia de infección bronquial. Es por ello que el objetivo principal del tratamiento consiste en prevenir o controlar la progresión de la enfermedad respiratoria para evitar o disminuir el daño pulmonar irreversible, ya que es el marcador principal del pronóstico[2-4]. Esta progresión se representa en la FIGURA 9-1.

En la actualidad no existe un tratamiento curativo de la FQ, se trata de una enfermedad crónica y las terapias utilizadas en esta patología están dirigidas a prevenir y reducir las complicaciones de la misma[5]. El manejo actual de la FQ se fundamenta en 5 pilares:

- Diagnóstico lo más precoz posible.
- Mantener la vía aérea libre de secreción.
- Mantener la vía aérea libre de infección.
- Mantener un estado nutricional óptimo.
- Existencia de un equipo multidisciplinar.

El control de la FQ es complejo, por lo que debe realizarse dentro de un equipo multidisciplinar, y su tratamiento tiene una elevada complejidad, que incluye:

- Antibióticos y antifúngicos para tratar y prevenir las infecciones pulmonares.
- Medicamentos antiinflamatorios para reducir la inflamación de las vías respiratorias.
- Medicamentos que actúan sobre el aclaramiento mucociliar.
- Enzimas pancreáticas por vía oral para facilitar la absorción de nutrientes.
- Tratamientos dirigidos a mejorar la función de la proteína CFTR.

Antibióticos

La obstrucción crónica ocasionada por las secreciones viscosas propias de la enfermedad condiciona la colonización de la vía aérea por distintas bacterias, entre las que se pueden destacar *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y el complejo *Burkholderia cepacia*. Otras bacterias encontradas con frecuencia en estos pacientes son *Stenotrophomonas maltophilia* y *Achromobacter xylosoxidans*.

Tras el periodo inicial, los patógenos colonizadores de la vía aérea más frecuentes son *S. aureus* y *Haemophylus influenzae*. *S. aureus* suele ser el patógeno predominante durante esta etapa y el que usualmente inicia el periodo de colonización.

Al incrementar la edad del paciente, disminuye la colonización por *S. aureus* y aumenta el aislamiento de *P. aeruginosa*. Esta bacteria se incrementa de forma gradual en las secreciones respiratorias hasta convertirse en el patógeno más frecuentemente aislado en la edad adulta. En adolescentes o pacientes que han recibido muchos ciclos antibióticos, no es raro encontrar también patógenos como *Aspergillus fumigatus*, distintas especies de *Candida* o micobacterias atípicas.

El tratamiento antibiótico puede realizarse de forma oral o intravenosa. No obstante, en exacerbaciones graves o en caso de fallo del tratamiento oral, se debe administrar la medicación por vía intravenosa. La duración del tratamiento es de 14 a 21 días. En caso de infección por *P. aeruginosa* y *B. cepacea* se recomienda el tratamiento combinado con dos antibióticos

de administración sistémica. De igual manera, en caso de *P. aeruginosa* se debe agregar tratamiento con fármacos inhalados como tobramicina, colistimetato de sodio o aztreonam[6-10].

Los pacientes con FQ presentan una farmacocinética diferente, especialmente los que toman aminoglucósidos y los betalactámicos. El volumen de distribución de estos fármacos está aumentado, la eliminación por vía renal es mayor y, como consecuencia, su vida media está disminuida. Por tanto, resulta razonable utilizar dosis más altas y monitorizar las concentraciones plasmáticas con el fin de minimizar su riesgo potencial de ototoxicidad y nefrotoxicidad.

La elección de los antibióticos se determinará según el tipo de germen y sus sensibilidades, por lo que la ruta de administración de los fármacos (intravenosa, oral o inhalada) se decidirá en función de la gravedad de la exacerbación (TABLA 9-1).

Antiinflamatorios

Corticoides

Se desaconseja su uso prolongado debido a sus efectos secundarios. Se considera su utilización en exacerbaciones pulmonares con componente de broncoespasmo y en la aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA).

Ibuprofeno

Mejora la función pulmonar y reduce las exacerbaciones respiratorias. Sin embargo, su administración a largo plazo puede elevar el riesgo de hemorragia gastrointestinal y nefrotoxicidad[11], por lo que su empleo no se ha generalizado. Se están realizando ensayos clínicos con el ibuprofeno inhalado.

Azitromicina

Se ha demostrado que la azitromicina mejora la función pulmonar (FEV_1; volumen espiratorio forzado en el primer segundo) y FVC (capacidad vital forzada), disminuyendo el número de exacerbaciones, debido a su capacidad inmunomoduladora, produciendo una disminución en el influjo de neutrófilos, y disminuyendo la producción de diferentes citoquinas como IL-8 y el factor de necrosis tumoral. Además, es capaz de disminuir la adherencia de bacterias como *P. aeruginosa*. La azitromicina ocasiona

Tabla 9-1 Antibióticos empleados en infección respiratoria, según el germen aislado

Bacteria	Antibiótico	Dosis	Vía de administración	Frecuencia (horas)
H. influenzae	Amoxicilina/ Ác. clavulánico	40-80 mg/kg/día 100 mg/kg/día	Oral Endovenosa	8 h 8 h
	o			
	Cefotaxima	150-200 mg/kg/día	Endovenosa	8 h
S. pneumoniae	Amoxicilina/ Ác. clavulánico	40-80 mg/kg/día 100 mg/kg/día	Oral Endovenosa	8 h 8 h
	o			
	Cefotaxima	150-200 mg/kg/día	Endovenosa	8 h
S. aureus meticilin-sensible (SAMS)	Cloxacilina	50-100 mg/kg/día 100 mg/kg/día	Oral Endovenosa	6 h
S. aureus meticilin-resistente (SAMR)	Vancomicina	60 mg/kg/día	Endovenosa	6 h
	o			
	Linezolid	20-30 mg/kg/día, dosis máxima: 1.200 mg	Oral/Endovenosa	12 h
Pseudomonas aeruginosa	Tobramicina (polvo seco)	112 mg	Inhalada	12 h
	Tobramicina	300 mg/kg/día 10 mg/kg/día	Inhalada Endovenosa	12 h 24 h
	o			
	Colistimetato sodico	1-2 MU 50.000-75.000 UI/kg	Inhalada Endovenosa	8 h 8 h
	o			
	Aztreonam	75 mg 150-200 mg/kg/día	Inhalada Endovenosa	8 h 6 h
	Se puede añadir:			
	Ciprofloxacino	20-40 mg/kg/día 20-30 mg/kg/día	Oral Endovenosa	12 h 12 h
Burkholderia cepacia	*Asociación de antibioticos*			
	Ceftazidima Meropenem	200 mg/kg/día 60-120 mg/kg/día	Endovenosa Endovenosa	8 h 8 h
	Cotrimoxazol	12-20 mg/kg/día (TMP) 150-200 mg/kg/día	Oral/Endovenosa Endovenosa	12 h 6 h
	Aztreonam	75 mg	Inhalada	8 h
	Cirprofloxacino	20-40 mg/kg/día	Oral	12 h
S. maltophilia	Cotrimoxazol	12-20 mg/kg/día (TMP)	Oral/Endovenosa	12 h
A. xylosoxidans	Cotrimoxazol	12-20 mg/kg/día (TMP)	Oral	12 h
	Imipenem	60-100 mg/kg/día	Endovenosa	6 h
	Meropenem	60-120 mg/kg/día	Endovenosa	8 h
	Piperacilina/ tazobactam	300 mg/kg/día	Endovenosa	8 h

Cotrimoxazol: asociación de trimetoprim (TMP) con sulfametoxazol (SMX) en proporción 1/5

la pérdida de los flagelos de la *P. aeruginosa*, disminuyendo la formación del alginato que forma el *biofilm* que ayuda a la formación de colonias bacterianas.

Se recomienda su utilización en pacientes con FQ mayores de 6 años con infección crónica por *P. aeruginosa*. Antes de iniciar el tratamiento hay que realizar un cultivo para identificar micobacterias atípicas.

Se administra de manera prolongada a días alternos, vía oral a 10 mg/kg en pacientes <40 kg o 250-500 mg en los que pesen >40 kg. Se deben controlar las enzimas hepáticas, la función renal y realizar una audiometría si se sospecha pérdida de la audición[12].

Fármacos que actúan sobre el aclaramiento mucociliar

Broncodilatadores

El uso de agonistas β_2 se basa en que aproximadamente el 50-60% de los pacientes con FQ tienen hiperreactividad bronquial, siendo mayor la respuesta broncodilatadora en los grados más leves de FQ. Los agonistas β_2 tienen efecto directo en la relajación de la musculatura lisa y aumentan la frecuencia del barrido ciliar; sin embargo el aumento de la viscosidad del esputo puede disminuir este beneficio potencial, lo que hace que la respuesta a agonistas β_2 sea variable. Deberían utilizarse antes de la kinesioterapia, el ejercicio y a libre demanda en aquellos pacientes que presentan clínicamente sibilancias y que demuestran respuesta broncodilatadora significativa. Los medicamentos más usados son el salbutamol y el fenoterol o salbutamol en mezcla con bromuro de ipratropio.

Dornasa alfa recombinante (Pulmozyme®)

La dornasa alfa es una enzima recombinante que degrada el ADN de los neutrófilos, reduciendo la viscosidad de las secreciones purulentas[13]. Diferentes estudios epidemiológicos han demostrado que el uso de la dornasa alfa se asocia con una reducción en la tasa de disminución del VEF_1 en pacientes con FQ.

Está indicado en pacientes mayores de 5 años de edad con FQ, que tengan una CVF mayor del 40% de la teórica, para mejorar su función pulmonar. En algunas situaciones se ha utilizado como fuera de ficha de técnica en preescolares y lactantes. Sus beneficios han sido probados mediante su

uso continuo, ya que los efectos sobre la función pulmonar desaparecen a los pocos días de su interrupción. A los tres meses deberá evaluarse la respuesta clínica y funcional y decidir su continuación. Entre los efectos adversos se han reportado alteraciones de la voz, faringitis, edema facial y malestar gástrico, que en general son transitorios y sin que sea necesaria la suspensión del fármaco.

La dosis usual es 2,5 mg a nebulizar cada 24 horas, diariamente, previo uso de broncodilatadores en aerosol (salbutamol) para prevenir la broncoconstricción. Se debe conservar en la nevera.

Suero salino hipertónico (SSH)

La administración de una solución salina hipertónica estimula el paso de agua hacia el epitelio pulmonar hidratando las secreciones respiratorias y mejorando el aclaramiento mucociliar. Se utiliza la concentración del 7% en dosis de 4 ml dos veces al día, previo uso de un broncodilatador. La primera dosis debe realizarse en el ámbito hospitalario para vigilar la aparición de broncoespasmo. En estos momentos, se dispone de SSH al 7% con hialuronato de sodio al 0,1%, que minimiza los efectos secundarios del SSH. Su indicación, al igual que la de la dornasa alfa, es en el paciente sintomático respiratorio[14].

Enzimas pancreáticas

La insuficiencia pancreática exocrina (IPE) está presente en el 85% de los pacientes con FQ al nacimiento, aumentando con la edad, dado que la lesión es progresiva. El genotipo que confiere la suficiencia pancreática está claramente relacionado con un mejor pronóstico debido a que se asocia a un estado nutricional normal y a un deterioro más lento de la función respiratoria, con una supervivencia global media de 50 años frente a los 32 del genotipo pancreático insuficiente[15].

La administración oral de enzimas pancreáticas micronizadas con cubierta entérica, denominada terapia de sustitución enzimática pancreática (TSEP), constituye uno de los pilares de la mejoría pronóstica de la enfermedad, al reducir la malabsorción y mejorar la nutrición del paciente. La indicación de enzimas y el manejo de las dosis deben ser evaluados por el gastroenterólogo o endocrinólogo-nutricionista con experiencia en el manejo de pacientes con FQ.

Tabla 9-2 Dosis recomendadas de enzimas pancreáticas

Edad	UI de lipasa/kg/comida	UI de lipasa/g de grasa ingerida
Lactantes	2.000-4.000/120 ml	400-900
Niños menores de 4 años	1.000	500-4.000 (media, 1.800)
Niños mayores de 4 años	500-2.500	500-4.000 (media, 1.800)

El método más práctico consiste en administrar enzimas según el peso del paciente y de acuerdo a las unidades de lipasa. Sin embargo, se sugiere también tener en cuenta el cálculo sobre la base de la grasa ingerida, pues se considera que es el más correcto y para todas las edades. En promedio, un lactante ingiere 5 g de grasa por kilogramo de peso por día, mientras que un adulto ingiere 2 g/kg/día. Es importante establecer cuáles son, realmente, las comidas principales y con mayor contenido graso (TABLA 9-2).

No administrar dosis superiores a:

- 2.500 UI/kg/comida.
- 10.000 UI/Kg/día.
- 4,00 UI/g grasa/día.

Es posible que durante el primer año de vida los lactantes requieran una dosis de enzimas pancreáticas que exceda las 10.000 UI/kg/día usualmente recomendadas. En España se comercializan como Kreon®, en cápsulas con microesferas gastrorresistentes:

- Kreon® 25.000 UI, equivalentes a: 25.000 U. Ph. Eur. de lipasa, 18.000 U. Ph. Eur. de amilasa y 1.000 U. Ph. Eur. de proteasa.
- Kreon® 10.000 U, equivalentes a: 10.000 U. Ph. Eur. de lipasa, 8.000 U. Ph. Eur. de amilasa y 600 U. Ph. Eur. de proteasa.

Recomendaciones prácticas

- No mezclar con productos alimenticios con pH básico (la cubierta entérica se disuelve en medio ácido).
- No masticar ni machacar; cuando la ingestión sea difícil (niños pequeños o ancianos), las cápsulas pueden abrirse y su contenido mezclarse con comida blanda (pH <5) que no requiera masticar o con liquido (pH <5). Podría ser zumo de frutas de pH <5, yogur o compota de manzana. La trituración y la masticación de las microesferas o el mezclado con

líquidos y alimentos con pH <5 puede romper el recubrimiento entérico protector. Esto puede provocar la liberación temprana de enzimas en la cavidad oral y la pérdida de eficacia e irritación de las membranas mucosas.

- Administrar justo antes de las comidas. Si se prolonga la duración de la ingestión o es impredecible la cantidad de alimentos a ingerir, administre 2/3 de la dosis antes de la comida y 1/3 durante la misma.
- En cualquier caso, la dosificación de las enzimas debe realizarse siempre de forma individualizada en cada paciente, según el grado de esteatorrea y según la ingesta alimentaria, en función de la cantidad total y de grasas. Una dosificación adecuada permite una dieta sin restricciones, variada y con el aporte energético necesario para cubrir todas las necesidades del paciente.

Tratamientos dirigidos a mejorar la función de la proteína CFTR

La enfermedad se produce por mutaciones en el gen que codifica la denominada proteína reguladora de la conductabilidad transmembrana de la FQ (CFTR, por sus siglas en inglés: *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*), que actúa como canal de cloro y participa en la liberación de adenosina trifosfato y en la regulación de otros canales de transporte de iones. Esta proteína se expresa en las células epiteliales del aparato respiratorio, en el páncreas, en las vías biliares, en las glándulas sudoríparas y en el sistema genitourinario. Su alteración conduce a una anomalía en el transporte de iones, de manera que los pacientes producen un moco espeso y viscoso, que obstruye los conductos del órgano donde se localiza y con repercusiones multisistémicas que condicionan la variedad de sus manifestaciones clínicas[16,17].

En la actualidad disponemos de los siguientes tratamientos con condiciones especiales de financiación:

Symkevi® (tezacaftor/ivacaftor). Es un medicamento que se utiliza para tratar la fibrosis quística en pacientes de 12 años o mayores homocigóticos para la mutación F508del, o heterocigóticos para la mutación F508del con una de las siguientes mutaciones en el gen regulador de CFTR: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272 26A→G o 3849+10kbC→T. Cada comprimido contiene 100 mg de tezacaftor y 150 mg de ivacaftor. Symkevi® debe tomarse junto con otro medicamento que contenga 150 mg de ivacaftor solo.

La dosis diaria recomendada es de un comprimido de Symkevi® por la mañana y un comprimido de ivacaftor (150 mg) por la noche, con unas 12 horas de diferencia. Puede ser necesario ajustar las dosis de Symkevi® e ivacaftor si el paciente también está tomando un medicamento "inhibidor moderado o potente de la CYP3A", como determinados antibióticos o medicamentos para las infecciones por hongos. También puede ser necesario ajustar las dosis en pacientes con una función hepática reducida. Uno de los principios activos de Symkevi®, el tezacaftor, aumenta el número de proteínas CFTR en la superficie celular y el otro, el ivacaftor, aumenta la actividad de la proteína CFTR defectuosa. Estas acciones hacen que el moco y los jugos digestivos sean menos espesos, lo que ayuda a aliviar los síntomas de la enfermedad. El criterio principal de valoración de la eficacia se basó en la mejoría del FEV_1 de los pacientes[18,19].

Kalydeco® (ivacaftor). Tiene las mismas indicaciones financiadas que Symkevi® y se utiliza también junto con otro medicamento para la FQ que contiene los principios activos tezacaftor e ivacaftor para tratar a pacientes con FQ de 12 o más años de edad que presentan una mutación denominada F508del en el gen CFTR. Los dos medicamentos se utilizan en pacientes que han heredado la mutación F508del tanto del padre como de la madre y, por tanto, presentan la mutación en ambas copias del gen CFTR. También se utiliza en pacientes que han heredado la mutación F508del de uno de los progenitores y presentan además una de las siguientes mutaciones en el CFTR: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272 26A→G o 3849+10kbC→T.[20]

Orkambi® (lumacaftor e ivacaftor). La financiación por parte de la Comisión interministerial de Precios de los Medicamentos (CIPM) es únicamente para pacientes con FQ de 6 a 11 años homocigotos para la mutación F508 en el gen CFTR. Está disponible en forma de comprimidos recubiertos que contienen una combinación de dosis fija de 200 mg de lumacaftor y 125 mg de ivacaftor. La posología recomendada es de 2 comprimidos cada 12 horas, esto es, lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg cada 12 horas, por vía oral. Su administración debe ir precedida o seguida inmediatamente de la ingesta de comida rica en grasas.

El impacto sobre la morbimortalidad requiere una evaluación más allá de 120 semanas, a lo que puede contribuir el estudio posautorización incluido en el Plan de Gestión de Riesgos. La monitorización de seguridad debe evaluar los posibles efectos respiratorios, sobre todo al inicio del tratamiento, y particularmente si se trata de sujetos con función pulmonar

deteriorada. También debe incluir un seguimiento analítico de la función hepática, seguimiento oftalmológico periódico en los pacientes menores de 18 años, la posible interacción con anticonceptivos hormonales, y la medición periódica de la presión arterial. Existe un riesgo de interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes que debe ser evaluado antes de iniciar el tratamiento con lumacaftor/ivacaftor y durante el mismo, sobre todo en caso de cambios en el tratamiento.

En la actualidad está en investigación la triple terapia elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor (Trikafta®). La FDA ha aprobado el uso de la misma para personas con FQ mayores de 12 años que tienen al menos una copia de la mutación F508del. Se están realizando ensayos clínicos en niños con FQ de 6 a 11 años, cuyos resultados se preven obtener durante el año 2020.

Está en marcha un proyecto de investigación HIT-CF Europe con terapias organoides que tiene como objetivo proporcionar un mejor tratamiento y una mejor vida para las personas con FQ y mutaciones raras. Para estas, el uso de modelos *ex vivo* es un enfoque prometedor para predecir la respuesta *in vivo*. Las medidas bioeléctricas de la disfunción del CFTR en tejidos cultivados o nativos de pacientes que ya están en uso para el diagnóstico y pronóstico de la FQ también han sido propuestas para terapias personalizadas. Los modelos más prometedores para la respuesta al tratamiento son los organoides intestinales y los cultivos primarios de células epiteliales derivados de raspados bronquiales o nasales[21].

Peculiaridades y necesidades del manejo o de la dispensación de fármacos en el paciente con fibrosis quística

Al tratarse de tratamientos complejos, con múltiples cambios a lo largo del tiempo y de difícil manejo, el farmacéutico debería implicarse con el paciente, formando parte del equipo multidisciplinar de FQ. Entre sus funciones podemos destacar:

- **Seguimiento farmacoterapéutico:** validación de los tratamientos en función de las indicaciones aprobadas para cada uno de ellos; modo de administración/posología; monitorización farmacocinética, en especial antibióticos y antifúngicos; adherencia al tratamiento; información de efectos adversos; interacciones y conservación del fármaco.
- **Información/educación al paciente** en coordinación con el equipo multidisciplinar, unificando y reforzando mensajes de salud.

Tabla 9-3 Condiciones de financiación y criterios de seguimiento[20]

Productos e indicaciones		
Orkambi®	F508del/F508del	6-11 años
Symkevi®+Kalydeco®	F508del/F508del	≥12 años
Symkevi®+Kalydeco®	F508del/FR	≥12 años
Evaluación de paciente respondedor		
Criterios de inclusión	Ficha Técnica. Sin restricción de entrada.	
Criterios de seguimiento	ppFEVI & ExPs graves (hospitalización y/o antibiótico IV).	
Tiempos de evaluación	24, 48 y 72 semanas.	
Condiciones	Un único Protocolo Nacional & Comisiones Regionales.	

ExPs: Exacerbaciones pulmonares.

En este apartado nos centraremos en los medicamentos dirigidos a mejorar la función de proteína CFTR, ya que son los que tienen características más especiales en cuanto a financiación, seguimiento, interacciones y efectos secundarios.

La página web del Grupo Europeo de Farmacia de Fibrosis Quística (https://www.ecfs.eu/projects/european-cf-pharmacy-group/introduction) contiene diferentes documentos que nos servirán de base para apoyar a los pacientes y lograr el mayor beneficio de estos medicamentos, promoviendo el papel de farmacéuticos en la atención farmacéutica de pacientes con FQ, impartiendo educación y desarrollo profesional continuo, e investigación de práctica farmacéutica.

Los fármacos Symkevi® en combinación con Kalideco® tienen un modelo de financiación mixto de techo máximo de gasto y pago por resultados. Deben registrarse en el sistema de información de Valor Terapéutico de Medicamentos (VALTERMED) de la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios), para que sean evaluados por una comisión de seguimiento.

En la TABLA 9-3 se muestran las condiciones de financiación y criterios de seguimiento. Todas las condiciones de seguimiento se encuentran en el protocolo de utilización de estos fármacos que figura en VALTERMED.

En cuanto a las condiciones de administración, los pacientes deben tomar Symkevi® más Kalideco® una vez al día con 12 horas de diferencia, un comprimido de Symkevi® por la mañana y un comprimido de Kalideco® por la noche. Los comprimidos deben tomarse con alimentos o bebidas que

Tabla 9-4 Interacciones más frecuentes con Symkevi® y Kalideco®[20]

Clase de medicamento	Interacción farmacológica con Symkevi®+Kalydeco®	Interacción farmacológica con lumacaftor/Ivacaftor
Antialérgicos: fexofenadina, montelukast.		●
Antiarrítmicos: digoxina.	●	●
Antibióticos: ciprofloxacino, azitromicina.		
Antibióticos: claritromicina. eritromicina, telitromicina	●	●
Anticoagulantes: warfarina.	●	●
Antiepilépticos: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína.	●	●
Antidepresivos: bupropión, citalopram, escitalopram, mirtazapina, paroxetina, sertralina, trazodona.		●
Antifúngicos: itraconazol, ketoconazol, posaconazol. voriconazol, fluconazol.	●	●
Antiinflamatorios: ibuprofeno.		●
Antimicobacterianos: rifabutina, rifampicina, rifapentina.	●	●
Antipsicóticos: aripiprazol, clozapina, quetiapina.		●

● Interacción farmacológica conocida o prevista.

contengan grasas para facilitar su absorción, y deben evitarse aquellos alimentos o bebidas que contengan pomelo o naranja amarga. Si se olvida una dosis, el paciente puede tomarla si han pasado menos de 6 horas de la hora establecida. Si han pasado más de 6 horas, debe tomarla a la hora que le corresponda. No deben tomarse nunca dosis dobles de las indicadas.

Deben tenerse en cuenta las interacciones con la enzima CYP3A, que debemos reflejar en los tratamientos dirigidos a mejorar función de proteína CFTR. En la TABLA 9-4 se muestran las interacciones más relevantes.

Tabla 9-5 Administración con inductores o inhibidores del CYP3A[20]

Uso simultáneo Inductores leves/ moderados del CYP3A	Symkevi® (100 mg/150 mg)	Kalydeco® (150 mg)
Inductores potentes del CYP3A	Uso simultáneo no recomendado	Uso simultáneo no recomendado
Inhibidores leves del CYP3A	Symkevi® (100 mg/150 mg)	Kalydeco® (150 mg)
Inhibidores moderados del CYP3A	**Tomar los comprimidos en días alternos** • **Día 1:** Symkevi® (100 mg/150 mg) • **DÍA 2:** Kalydeco® (150 mg)	Sin comprimido por la noche
Inhlbldores potentes del CYP3A	Symkevi® (100 mg/150 mg) **Dos veces por semana** separados unos 3-4 días	Sin comprimido por la noche

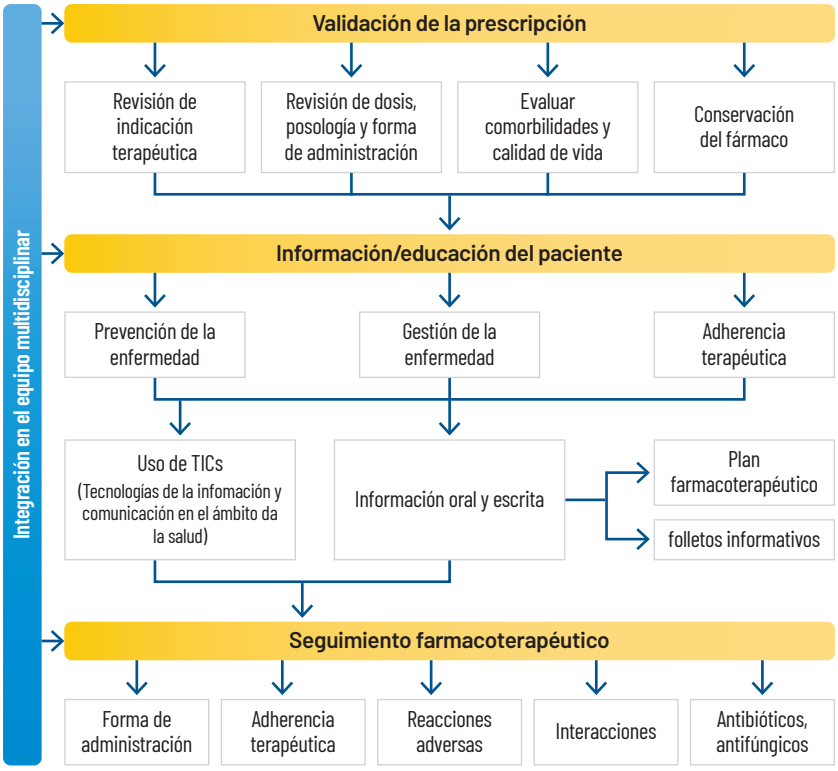
Se produce un incremento de las concentraciones de tezacaftor/ivacaftor al administrarse con los inhibidores potentes del CYP3A (itraconazol, voriconazol, posaconazol y claritromicina) y los inhibidores moderados del CYP3A (fluconazol, eritromicina y zumo de pomelo).

Se produce una disminución de los niveles de tezacaftor/ivacaftor al administrase con los inductores del CYP3A (rifampicina, rifabutina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína y hierba de San Juan). En la TABLA 9-5 se refleja el modo de administración cuando se administran simultáneamente con inductores o inhibidores del CYP3A.

Algoritmos de seguimiento

En la FIGURA 9-2 se muestra el algoritmo de funcionamiento de la consulta de Atención Farmacéutica (AF) a pacientes con FQ.

Figura 9-2 Funcionamiento de la consulta de Atención Farmacéutica (AF) a pacientes con FQ



Bibliografía

1. Stoltz DA, Meyerholz DK, Welsh MJ. Origins of cystic fibrosis lung disease. N England J Med. 2015; 372: 1574-75.
2. Sly PD, Brennan S, Gangell C, 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.
3. Mogayzel PJ, Edward T. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines, Chronic Medications for Maintenance of Lung Health. Am J Respir Crit Care Med. 2013; 187: 680–9.
4. Borowitz D, Robinson KA, et al. Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. J Pediatr. 2009; 155: S73-93.
5. Smyth AR, Bell SC, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. Journal of Cystic Fibrosis. 2014; 13 S23–S42.
6. Gartner S, Salcedo Posadas A, García Hernández G. Enfermedad respiratoria en la fibrosis quística. Protoc diagn ter pediatr. 2017;1: 299-319.
7. Lahiri T, Hempstead SE, Brady C, et al. Clinical Practice Guidelines From the Cystic Fibrosis Foundation for Preschoolers With Cystic Fibrosis. Pediatrics. 2016;137 (4): e201517.
8. Giron Moreno R, Salcedo Posadas A, Gomez-Punter R. Antibioterapia inhalada en la fibrosis quistica. Arch Bronconeumol. 2011; 47(Supl6): 14-8.
9. Ratjen F, Munck A, Kho P, et al. Treatment of early Pseudomonas aeruginosa infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. Thorax. 2010; 65: 286-91.
10. Treggiari MM, Retsch-Bogart G, et al. Comparative efficacy and safety of 4 randomized regimens to treat early Pseudomonas aeruginosa infection in children with cystic fibrosis. Arch Pediatr Adolesc Med. 2011; 165: 847- 56.
11. Lands LC, Stanojevic S. Oral non-steroidal anti-inflammatory drug therapy for lung disease in cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, Issue 9. Art. No.: CD001505. DOI: 10.1002/14651858.CD001505.pub5.
12. Southern KW, Barker PM, Solis-Moya A, Patel L. Macrolide antibiotics for cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 11. Art. No.: CD002203. DOI:10.1002/14651858.CD002203.pub4.
13. Konstan MW, Flume PA, et al. One-year safety and efficacy of tobramycin powder for inhalation in patients with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol. 2016; 51: 372-78.
14. Rosenfeld M, Ratjen F, Brumback L, et al. Inhaled hypertonic saline in infants and children younger than 6 years with cystic fibrosis: the ISIS randomized controlled trial. JAMA. 2012; 307: 2269-77.
15. Somaraju U, Solis-Moya A. Pancreatic enzyme replacement therapy for people with cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 11. Art. No.: CD008227. DOI: 10.1002/14651858.CD008227.pub3.
16. Rafeeq M, Murad H Cystic fibrosis: current therapeutic targets and future approaches. J Transl Med. 2017; 15: 84.
17. Quintana-Gallego E, Delgado-Pecellin I, Calero Acuña C. Tratamientos reparadores de la proteína CFTR en la fibrosis quística. Arch Bronconeumol. 2014; 50(4): 146-50.
18. Informe público de evaluación (EPAR) de Symkevi®. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/productinformation/symkevi-epar-product-information_es.pdf (6 de febrero de 2019).

19. Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, van der Ent CK, Moeller A, Simard C, Wang LT, Ingenito EP, McKee C, Lu Y, Lekstrom-Himes J, Elborn JS, Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. N Engl J Med. 2017; 377(21): 2013-23.

20. Kalydeco®. Informe Público de Evaluación disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002494/human_med_001575.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.

21. Boyle MP, Bell SC, Konstan MW et al. A CFTR corrector (lumacaftor) and a CFTR potentiator (ivacaftor) for treatment of patients with cystic fibrosis who have a phe508del CFTR mutation: a phase 2 randomised controlled trial. Lancet Respir Med. 2014; 2(7): 527-38.

10

REHABILITACIÓN EN EL PACIENTE CON FIBROSIS QUÍSTICA

Dr. Juan Ignacio Reoyo Díez
Jefe de Sección de Rehabilitación. Servicio de Medicina Física y Rehabilitación
Hospital Santa Marina (Bilbao)

Dra. Maria Begoña Zaldibar Barinaga
Médico Adjunto de Rehabilitación. Servicio de Medicina Física y Rehabilitación
Hospital Santa Marina (Bilbao)

Introducción

La supervivencia y la calidad de vida de los pacientes de fibrosis quística (FQ) han mejorado de forma significativa en las últimas décadas, pasando de ser una enfermedad letal en la infancia a ser una enfermedad con carácter de cronicidad, ya que la mayoría de los casos alcanzan la edad adulta. A esto han contribuido el mejor conocimiento de la fisiopatología y el diagnóstico cada vez más precoz, así como el mejor manejo preventivo y terapéutico de las complicaciones respiratorias y nutricionales desarrollado en unidades multidisciplinares especializadas.

El abordaje del paciente con FQ debe ser entendido de manera integral, haciendo especial hincapié en aspectos como mantener la vía aérea libre de secreciones así como de infección, mantener un estado nutricional optimo, y atender a la problemática osteoarticular, al desacondicionamiento muscular y al posible dolor asociado. Esto sólo puede ser posible si el manejo de la FQ se hace en unidades o centros especializados y multidisciplinares donde el paciente pueda recibir una atención integral, basada en la mejor evidencia disponible y con protocolos estandarizados[1,2].

Fisioterapia respiratoria en la fibrosis quística

La fisioterapia respiratoria (FR) es un tratamiento fundamental y obligado en los pacientes con FQ, que debe iniciarse desde el momento del diagnóstico y mantenerse ininterrumpidamente a lo largo de toda su vida, incluso cuando se encuentran asintomáticos. Los pacientes diagnosticados de FQ deben entrar en programas de rehabilitación respiratoria dirigidos por profesionales especializados y, siempre que sea posible, en unidades especializadas de FQ con un equipo multidisciplinar, inicialmente adiestrando a familiares/cuidadores en la correcta realización de las diferentes técnicas y, posteriormente, al propio paciente. Se debe incorporar la FR a las rutinas diarias identificándola como una actividad habitual y beneficiosa, debiendo ser dinámica, flexible y adaptable a las preferencias y situación clínica, lo que mejorará la adherencia al tratamiento[2,3].

La frecuencia del tratamiento de FR se establece generalmente en 2 sesiones diarias, pudiendo incrementarse hasta 3-4 sesiones/día durante las exacerbaciones (según las necesidades). La duración de cada sesión dependerá de la edad y de la situación clínica, oscilando entre 20 minutos y 1 hora. Se recomienda separar la FR de las comidas para disminuir el riesgo de reflujo gastroesofágico.

En los niños más pequeños se iniciarán los ejercicios respiratorios mediante el juego: soplar, empañar espejos, hacer burbujas, etc., ya que es importante que identifiquen el tiempo dedicado a la FR como algo placentero[2,4].

Objetivos de la fisioterapia respiratoria

Objetivos generales:

A. Estabilizar y/o enlentecer del progresivo deterioro de la función pulmonar.

B. Disminuir las agudizaciones y el número de ingresos hospitalarios.

C. Mejorar la calidad de vida, reducir la ansiedad y aumentar la autoestima y el bienestar del paciente.

Objetivos específicos:

A. Facilitar la eliminación de secreciones para evitar la obstrucción bronquial, y optimizar las necesidades de oxígeno.

B. Prevenir la infección e inflamación.

C. Mejorar la ventilación pulmonar.

D. Prevenir las alteraciones musculoesqueléticas de la caja torácica.

E. Mejorar la disnea y el estado físico mediante el ejercicio controlado, el fortalecimiento muscular y técnicas de relajación y respiración controladas[2,5].

Fisioterapia respiratoria en la fibrosis quística

Nebulizadores

Los nebulizadores a utilizar pueden ser ultrasónicos, *jet* o electrónicos. Los nebulizadores de membrana (tipo *e-flow* o *i-neb*) son más pequeños, silenciosos y disminuyen significativamente el tiempo de nebulización a 5-8 minutos, por lo que son de utilidad para aumentar la adherencia al tratamiento. Las indicaciones principales son administrar sustancias de administración única inhalada (DNasa, suero salino hipertónico) cuando el paciente no puede o no sabe utilizar otros dispositivos de inhalación, o cuando se requiere nebulizar antibióticos.

Fisioterapia convencional

A. Técnicas espiratorias lentas:

- **Técnica de espiración lenta total con glotis abierta en infralateral (ELTGOL).** Posición en decúbito lateral con el pulmón a tratar apoyado en la camilla. Pedir al paciente que realice una espiración lenta y prolongada (movilizando alto volumen) con la glotis abierta, mientras el fisioterapeuta contribuye a la desinsuflación gracias a la reducción del diámetro transversal del tórax y el desplazamiento indirecto del diafragma. A continuación, la inspiración del paciente debe ser lenta y a bajo volumen (el fisioterapeuta pondrá freno propioceptivo con la mano en tórax y/o abdomen).
- **Drenaje autógeno (puede realizarse en sedestación o decúbito supino).** Se pide al paciente que inspire lentamente por la nariz utilizando el diafragma, después se realiza una pausa inspiratoria de 2-4 segundos, manteniendo la glotis abierta. Posteriormente, espirar con flujo aéreo elevado, manteniendo la glotis abierta (preferentemente por la nariz, pero también se puede hacer por la boca). Los crujidos y/o vibraciones de las secreciones en el tórax servirán de guía para el ajuste del patrón respiratorio y la modulación del flujo espiratorio. Se recomienda finalizar la secuencia con una tos espontánea, con una técnica de espiración forzada o combinarlo con dispositivos de presión/oscilación.

B. Técnicas espiratorias forzadas: la técnica de alto flujo espiratorio (TEF), asociada a control respiratorio y la expansión torácica, forma parte de una combinación de técnicas denominada ciclo activo respiratorio (CAR) y la tos dirigida y asistida.
   - **CAR-TEF.** Paciente en sedestación o decúbito supino semiincorporado, y el fisioterapeuta colocado a su espalda, con sus manos a nivel abdominal o costal inferior (7ª-8ª costillas). Se inicia con la fase de control respiratorio realizando respiraciones a volumen corriente y frecuencia respiratoria normal durante 1-2 minutos. Se continúa con la fase de expansión torácica, realizando 3-4 inspiraciones a alto volumen y espirando con labios fruncidos a bajo flujo. Posteriormente, se procede con la fase TEF: realizan una inspiración profunda seguida de una espiración forzada con glotis abierta. El fisioterapeuta puede contribuir realizando presión manual abdominal o torácica inferior (realizar 3 TEF como máximo).
   - **Tos dirigida.** Se inicia con respiración a alto volumen y preferiblemente por la nariz; posteriormente se combina el cierre glótico con la contracción de la musculatura espiratoria, produciendo aumento de la presión intratorácica, y finalmente se expulsa el aire a gran velocidad gracias a la apertura glótica y a la contracción de la musculatura espiratoria.

C. Técnicas coadyuvantes:
   - **Percusiones/vibraciones manuales.** El fisioterapeuta realiza vibraciones y/o compresiones torácicas acompañando a la fase espiratoria (espiración lenta y con la boca abierta siempre que sea posible).
   - **Drenaje postural.** Las posturas a adoptar dependerán del segmento pulmonar a tratar y de la tolerancia del paciente (se recomienda monitorización de saturación de O_2 por el riesgo de desaturación). También se debe indicar al paciente que se incorpore en el caso de toser o expectorar.

Técnicas instrumentales

A. **Dispositivos de presión espiratoria positiva (PEP):** TheraPEP®, Pi-PEP® y dispositivos de PEP-oscilante: Flutter®, Re-Cornet®, Acapella® Se recomienda un tiempo mínimo de 10-20 minutos de tratamiento. Los dispositivos (con particularidades según el fabricante) realizan una resistencia al flujo aéreo con el objetivo de crear presión positiva en la vía aérea para prevenir el cierre prematuro durante la espiración, aumentando el volumen de reserva espiratorio. Se indica realizar una

inspiración lenta a medio volumen por la nariz (o con la boca abierta a través de la boquilla); seguidamente se realiza una pausa inspiratoria de 2-3 segundos y una espiración activa a través del dispositivo.

B. **Ventilación percusiva intrapulmonar (VPI):** VPI domiciliaria IMP2®. La duración media de una sesión de tratamiento suele ser de 15-20 minutos, pudiendo repetirse varias veces si fuera necesario. El ajuste de los parámetros del dispositivo se realizará en función de la situación clínica del paciente. Se utiliza cuando las técnicas convencionales no son eficaces o cuando está limitada la capacidad de colaboración del paciente (física y/o mental).

C. **Dispositivos externos de oscilación-compresión a alta frecuencia de la pared torácica (HFCWO):** InCourage®, Hayek oscillator®, Vest®, SmartVest® Los parámetros de compresión deben buscar un equilibrio entre confort y eficacia, y los valores óptimos de frecuencia se encuentran entre 11 y 15 Hz.

D. **Ventilación mecánica no invasiva:** CPAP, BiPAP.

E. **Sistema mecánico de insuflación-exuflación:** Cough Assist®[2,6,7]. Son dispositivos eléctrico-mecánicos portátiles que favorecen y reproducen el fenómeno de la tos fisiológica. Permiten el uso manual y/o automático y precisan adiestramiento para su manejo.

Se han desarrollado numerosos dispositivos con gran variabilidad en la facilidad de uso, tamaño, portabilidad, emisión de ruido y precio, por lo que los pacientes con FQ deberían elegir aquella/s técnica/s que mejor se adapten a sus necesidades y preferencias, considerando comodidad, flexibilidad, facilidad de uso, precio o cualquier otro factor que permita mejorar la adherencia al tratamiento (FIGURA 10-1)[6,7].

Atendiendo a la literatura actualmente disponible, no hay evidencia suficiente para recomendar un dispositivo concreto sobre los demás en

Figura 10-1 Dispositivos de drenaje de la vía aérea[6]

Acapella®

RC Cornet®

Smart Vest®

Tabla 10-1 Combinaciones eficaces de técnicas de drenaje de la vía aérea[2]

PEP	**VNI**
Combinar con nebulizaciones.	Combinar con nebulizaciones.
Combinar con técnicas respiratorias/FTC.	Combinar con técnicas respiratorias/FTC ejercicio.
Técnicas respiratorias/FTC	**VPI**
Combinar con nebulizaciones.	Combinar con nebulizaciones.
Combinar PEP, PEP-o, VNI, HFCWO.	Combinar con técnicas respiratorias/FTC.
PEP oscilante	**Ejercicio**
Combinar con nebulizaciones.	Combinar con nebulizaciones.
Combinar con técnicas respiratorias/FTC.	Combinar con técnicas respiratorias/FTC.
HFCWO	Combinar con VNI.
Combinar con nebulizaciones.	
Combinar PEP, PEP oscilante.	

PEP: presión espiratoria positiva; **FTC:** fisioterapia convencional; **PEP-o:** presión positiva espiratoria oscilante; **HFCWO:** dispositivos externos de oscilación-compresión de alta frecuencia de la pared torácica; **VNI:** ventilación mecánica no invasiva; **VPI:** ventilación percusiva intrapulmonar.

términos de función respiratoria y/o calidad de vida, aunque la combinación de varias técnicas de FR parece ofrecer mejores resultados (TABLA 10-1)[7].

Ejercicio físico en la fibrosis quística

Objetivos generales del ejercicio físico en los pacientes con FQ:

- Optimizar las necesidades de oxígeno y el manejo de las secreciones respiratorias.
- Mantener una movilidad adecuada general y, especialmente, de la caja torácica, para asegurar la eficacia de la fisioterapia respiratoria.
- Conseguir/mantener la capacidad para realizar marcha y autocuidados.
- Prevenir las complicaciones relacionadas con la inactividad física.
- Mejorar el control glucémico.

El ejercicio físico actualmente juega un papel fundamental en el tratamiento global de los pacientes con FQ y se identifica como una "medicina". Los efectos terapéuticos específicos del ejercicio físico en la FQ continúan investigándose, pero se ha descrito correlación entre ejercicio físico

y supervivencia, reducción en la velocidad de deterioro de la función pulmonar y mejoras en la calidad de vida[4,8].

La percepción del ejercicio como un tratamiento añadido para los pacientes con FQ y para sus familiares y cuidadores se acepta de mejor grado y no como una sobrecarga, comparado con otros tratamientos, ya que se centra en la promoción de la salud más que en el manejo de la enfermedad crónica. En la FQ, el énfasis debería colocarse en cómo el ejercicio puede modular el proceso de la enfermedad y las diferentes formas para promover y realizar ejercicio físico. Minimizar la percepción de limitaciones a la hora de realizar ejercicio físico y la motivación son los factores que pueden garantizar el éxito de cualquier programa[8-10].

La capacidad para realizar ejercicio físico y transportar oxígeno puede verse limitada en la FQ por diferentes razones, incluyendo afectación de la función pulmonar, el deficiente estado nutricional, la debilidad muscular, la presencia de disfunción cardiaca, procesos infecciosos/inflamatorios, reagudizaciones, y el desacondicionamiento general secundario a la escasa actividad física. La intolerancia al ejercicio puede ser un indicador de exacerbación/progresión de la enfermedad.

La incidencia de efectos adversos graves relacionados con el ejercicio hace referencia fundamentalmente a desaturaciones e hipoxemia inducidas por el ejercicio (fundamentalmente en pacientes con FEV1 <70%), hipercapnia y disritmias provocadas por el ejercicio. Las pruebas de esfuerzo estandarizadas deberían ser parte de la evaluación periódica de los pacientes con FQ para la valoración de sus limitaciones físicas y la documentación de síntomas asociados al ejercicio, así como para cualquier recomendación de entrenamiento o para diseñar un programa individualizado de ejercicio físico. Además, la capacidad para realizar ejercicio proporciona información pronóstica sobre los resultados clínicos, se relaciona con mejor calidad de vida y resulta de utilidad en la evaluación de los candidatos a trasplante pulmonar. Los tests de esfuerzo recomendados para la evaluación de los pacientes con FQ son el protocolo con cicloergómetro de Godfrey, el protocolo de Bruce y el test de marcha de 6 minutos[4,8].

Los programas de entrenamiento deben ser individualizados e incorporar diferentes componentes que pueden variar con del tiempo, la evolución, la edad, las preferencias del paciente o su situación clínica[11,12].

Dada la gran variabilidad de afectación de los pacientes afectos de FQ y las diferentes situaciones clínicas que presentan, no se ha podido establecer una prescripción de ejercicio físico ideal, y hasta la fecha no disponemos

de guías de práctica clínica específicamente desarrolladas para la actividad física en pacientes con FQ. Es muy importante la educación efectiva en la realización de ejercicio físico desde el momento del diagnóstico para que la actividad física regular se incorpore a las rutinas diarias. Las características del entrenamiento deberían seguir el principio FITT (Frecuencia, Intensidad, Tiempo y Tipo) y las actividades recomendadas también deben tener en cuenta las preferencias y gustos individuales. En ausencia de limitaciones específicas, la prescripción de ejercicio aeróbico debe seguir las mismas recomendaciones que en la población general: al menos 150 minutos/semana de ejercicio aeróbico de intensidad moderada o 75 minutos de actividad física aeróbica intensa/semana, alcanzando al menos el 75% de la frecuencia cardiaca máxima[8-11,17].

Las recomendaciones generales inciden en 3 aspectos fundamentales:

- **Ejercicio aeróbico.** En niños muy pequeños se recomienda iniciar incorporando juegos como camas elásticas o movilización de cinturas para incentivar posteriormente la práctica deportiva (carrera, bicicleta, natación, remo). La acción muscular debe involucrar a grandes grupos musculares y ser de carácter dinámico. La frecuencia oscilará entre 3 y 5 días/semana, con una intensidad adaptada a la condición física y al grado de afectación pulmonar. En general, se recomienda trabajar sobre el 75% de la frecuencia cardiaca (FC) máxima teórica. No obstante, los pacientes con FQ deberían someterse a una prueba de esfuerzo con determinación directa de la FC máxima alcanzada, ya que es frecuente que tengan restricciones ventilatorias que les impidan alcanzar la máxima teórica.
- **Ejercicios de fuerza.** Debemos trabajar la fuerza, tanto en excéntrico como en concéntrico, a través de circuitos de fuerza, máquinas pediátricas de pesas, balón medicinal, trabajo con peso corporal o pesos libres, entre otros. La frecuencia recomendada está entre 2 y 3 días/semana, con una intensidad moderada: 1 a 3 series de 10-15 repeticiones por grupo muscular al 50-80% de 5 repeticiones máximas (RM).
- **Ejercicios de flexibilización.** A través del trabajo de estiramiento y flexibilización de las partes blandas se conseguirá la amplitud necesaria para el buen funcionamiento de dichas estructuras[1].

Tradicionalmente, los programas de ejercicio se centraban únicamente en actividades aeróbicas. Sin embargo, se ha demostrado la evidencia de los beneficios adicionales del entrenamiento aeróbico, anaeróbico, de fuerza, y carga interválica, con lo que los programas de entrenamiento pueden ser más variados y divertidos.

Es fundamental un correcto aporte hidroelectrolítico previo a la realización de actividad física, y prestar especial atención a la suplementación de sal tras realizar ejercicio vigoroso, especialmente en verano y con clima seco, debido a las pérdidas de cloro por el sudor. Asimismo, se deben realizar controles de glucemia en los pacientes que presenten alteraciones en su metabolismo.

Los programas de ejercicio han demostrado efectos beneficiosos tanto durante el ingreso en pacientes con reagudizaciones, como en los pacientes ambulatorios crónicos. Conseguir 10.000 pasos diarios proporciona una estimación razonable de la actividad física diaria y el uso del podómetro contribuye a monitorizar los progresos/deterioros y la evaluación de cualquier intervención centrada en la actividad física. La participación de los pacientes con FQ en deportes tales como natación, equitación, baile, gimnasia rítmica y deportes de raqueta (pádel, tenis, bádminton…) es también beneficiosa por sus efectos sobre la movilidad de la caja torácica y de las secreciones bronquiales; además, contribuye a la socialización y a la normalización. Los deportes de contacto (fútbol, rugby, artes marciales…), así como los de competición, se valorarán en cada caso/situación concretos bajo supervisión médica, recomendando la adecuación a cada situación clínica[8-11,17].

Se han publicado algunos trabajos sobre los efectos del yoga y el Pilates en los pacientes con FQ. En general, se trata de pequeñas series de casos clínicos con afectación pulmonar leve-moderada, lo que no permite establecer una recomendación general. En cualquier caso, ambas modalidades de ejercicio se muestran seguras en cuanto a efectos adversos, son bien toleradas y parecen mostrar algún efecto beneficioso en los parámetros respiratorios[14,15].

En la última década se ha dedicado una atención creciente a los programas que utilizan las consolas de videojuegos para promover el ejercicio físico. Hasta el momento disponemos de escasa evidencia para su recomendación, aunque, seleccionando el tipo de juego y correctamente utilizadas, parecen mostrar efectos beneficiosos. En cualquier caso, considerando que son los preferidos de los más jóvenes, pueden ofrecer el potencial para afrontar las dificultades que presenta la adherencia al tratamiento. Se han testado en pacientes con FQ varios juegos de las videoconsolas más populares (en Nintendo Wii™, los programas Fit Plus©, EA Sports™ Active, y Family Trainer Extreme Challenge©, y en Xbox Kinect™: Your Shape™ Fitness Evolved). Los estudios se han realizado en pacientes con función pulmonar preservada y médicamente estables, consiguiendo

altas intensidades de entrenamiento (75-80% de su FC máxima) sin que presentaran efectos adversos graves. La ventaja que presentan es que pueden realizarse en el domicilio, son económicamente asequibles, divertidos y tienen el potencial de motivar a niños y jóvenes en la práctica de ejercicio habitual, por lo que pueden utilizarse como complemento a las terapias tradicionales[16,17].

En conclusión, un programa de ejercicio físico específico para un paciente con FQ debe ser diseñado a medida y monitorizado/supervisado en función de las características clínicas de cada individuo, proponiendo objetivos realistas en función del grado de afectación y su situación clínica, y debería incluir una combinación de entrenamiento aeróbico y de fuerza para conseguir máximos beneficios. Se recomienda que las sesiones de fisioterapia respiratoria se realicen de forma individual y el ejercicio físico en grupos reducidos, para evitar las infecciones[11,17].

Rehabilitación global en la fibrosis quística

La mejora en la calidad y esperanza de vida del paciente con FQ se debe al abordaje integral de la enfermedad, combinando en un programa personalizado las técnicas de fisioterapia respiratoria, la actividad física, y el cuidado muscular y articular, así como la educación terapéutica[18].

En otro apartado de este capítulo hemos desarrollado en profundidad las técnicas de fisioterapia respiratoria enfocadas al mantenimiento de la vía aérea libre de secreciones, así como de infecciones. Sin embargo, no debemos olvidar otros aspectos que van a implicarse directamente en la calidad de vida, como son el ejercicio físico y la nutrición.

La atención global e integral de los pacientes con FQ obliga a tener en cuenta diferentes aspectos relacionados directamente con la calidad de vida, como son:

- **El dolor músculo-esquelético.** La prevalencia de este tipo de dolor aumenta con la edad y la gravedad de la FQ, siendo más frecuente en adultos. La deformidad torácica es secundaria a la hiperinsuflación pulmonar, pudiendo ser causa de dolor vertebral y artromialgias. En su tratamiento podemos combinar la fisioterapia, la electroterapia analgésica, la masoterapia o el tratamiento farmacológico específico.
- **Osteoporosis.** Afecta sobre todo a los casos más graves. Empleamos tratamiento farmacológico asociado al ejercicio, fundamentalmente de carga, así como recomendaciones posturales.

- **Artritis/osteoartropatía hipertrófica.** Empleamos diferentes modalidades de terapia física, mediadas de higiene postural, consejos de ergonomía articular y periodos de reposo alternando con cinesiterapia específica.
- **Incontinencia de orina.** Este problema es más común en mujeres adultas con FQ, siendo la mayoría leves y de esfuerzo. En su manejo se emplean programas específicos de entrenamiento del suelo pélvico[19].
- **Trasplante pulmonar.** Se han diseñado protocolos específicos de intervención rehabilitadora para cada fase. Mejorar el estado general mediante fisioterapia respiratoria y un programa adaptado de ejercicio físico se consideran fundamentales para los pacientes en lista de espera. En el periodo postrasplante, los objetivos del tratamiento se centran en: mantener la vía aérea libre de secreciones, facilitar la ventilación, conseguir sedestación y deambulación lo más precoz posible, y mejorar la tolerancia al ejercicio.
- **Cuidados al final de la vida.** El objetivo del tratamiento fisioterápico en esta fase se centra en proporcional confort y alivio de los síntomas. Los pacientes pueden requerir fisioterapia respiratoria asistida para disminuir el trabajo respiratorio y se deben considerar otras medidas de confort, tales como las movilizaciones articulares o la masoterapia antiálgica[2,3,5].

PUNTOS CLAVE

- **La fisioterapia respiratoria es uno de los pilares fundamentales del tratamiento de los pacientes con fibrosis quística en cualquier fase de la enfermedad.**
- **No se puede recomendar una modalidad concreta sobre las demás, aunque la combinación de varias técnicas de fisioterapia respiratoria parece ofrecer mejores resultados con adecuado cumplimiento terapéutico.**
- **El ejercicio físico es un componente esencial del tratamiento, ya que mejora la supervivencia, reduce la velocidad de deterioro de la función pulmonar y mejora la calidad de vida.**
- **El tratamiento rehabilitador global mejora la calidad de vida del paciente en cualquier fase de la enfermedad.**

Bibliografía

1. Medhurts N, Beswick L, Rayner O, Bryon M, Carr SB. Cystic fibrosis and treatment-what matters to people with cystic fibrosis and their parents? J Cyst Fibr. 2016; 15: S51-S120.
2. Rand S, Hill L, Prasad SA. Physiotherapy in cystic fibrosis: optimizing techniques to improve outcomes. Paedriatr Resp Rev. 2013; 14: 263-69.
3. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. J Cyst Fibr. 2018; 17: 153-78.
4. Button BM, Wilson C, Dentice R, Cox NS, Middleton A, Tannenbaum E, et al. Physiotherapy for cystic fibrosis in Australia and New Zealand: a clinical practice guideline. Respirology. 2016; 21: 656-67.
5. Cystic fibrosis: diagnosis and management. NICE guideline. Published: 25 October 2017. https://www.nice.org.uk/guidance/NG78
6. Marks JH. Airway clearance devices in cystic fibrosis. Paediatr Respir Rev. 2007; 8: 17-23.
7. Wilson LM, Morrison L, Robinson KA. Airway clearance techniques for cystic fibrosis: an overview of Cochrane systematic reviews. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2019, Issue 1. Art. No.: CD011231.
8. Heberstreit H, Arets HGM, Aurora P, Boas S, Cerny F, et al. Statment on exercise testing in cystic fibrosis. Respiration. 2015; 90: 332-51.
9. Hebestreit H, Lands LC, Alarie N, Schaeff J, Karila C, Orenstein DM, et al. Effects of a partially supervised conditioning programme in cystic fibrosis: an international multi-centre randomised controlled trial (ACTIVATE-CF): study protocol. BMC Pulm Med. 2018; 18: 31.
10. Shelley J, Boddy LM, Knowles ZR, Stewart CE, Ellen A. Dawson EA. Physical activity and associations with clinical outcome measures in adults with cystic fibrosis; a systematic review. J Cyst Fibr. 2019; 18: 590-601.
11. Radtke T, Nevitt SJ, Hebestreit H, Kriemler S. Physical exercise training for cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017, Issue 11. Art. No.: CD002768.
12. Salcedo-Posadas A, Gartner S, Girón-Moreno RM, García-Novo MA. Tratado de Fibrosis Quística. Madrid: SEFQ, 2012.
13. Rand S, Prasad SA. Exercise as part of a cystic fibrosis therapeutic routine. Expert Rev Resp Med. 2012; 6(3): 341-52.
14. Ruddy J, Emerson J, McNamara S, Genatossio A, Breuner C, Weber T, et al. Yoga as a therapy for adolescents and young adults with cystic fibrosis: a pilot study. Global Adv Health Med. 2015; 4(6): 32-6.
15. Franco CB, Ribeiro AF, Morcillo AM, Zambón MP, Almeida MB, Rozov T. Effects of Pilates mat exercises on muscle strength and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. J Bras Pneumol. 2014; 40(5): 521-7.
16. Del Corral T, Percegona J, Seborga M, Rabinovich RA, Vilaró J. Physiological response durng activity programs using Wii-based video games in patients with cystic fibrosis (CF). J Cyst Fibr. 2014; 13: 706-11.
17. Holmes H, Wood J, Jenkins S, Winship P, Lunt D, Bostock S et al. Xbox Kinect™ represents high intensity exercise for adults with cystic fibrosis. J Cys Fibr. 2013; 13: 604-8.
18. Tielbaum O. Manejo actual de la Fibrosis Quística. Rev Med Clin. 2017; 28(1): 60-71.
19. Restrepo-Gualteos SM, Navarro SM, Muñoz AR, Quevedo JP. Complicaciones pulmonares en Fibrosis Quística. Reper Med Cir. 2016; 25 (1): 22-32.

11

MANEJO PSICOSOCIAL DEL PACIENTE CON FIBROSIS QUÍSTICA

María Rita Mondragón Vicente
Facultativa Especialista en Psicología Clínica
Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela (A Coruña)

Peculiaridades y necesidades del manejo del paciente con fibrosis quística

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad crónica que influye en la vida cotidiana de las personas, generando problemas en la integración "normalizada". Las personas con FQ y sus familias han experimentado mejoras significativas gracias al avance en los tratamientos. A pesar de ello, muchos factores psicosociales estresantes asociados influyen en la vida cotidiana de los pacientes. Principalmente en los casos más severos o mal controlados, causa un impacto negativo en diferentes áreas de la vida de los pacientes y sus familiares con el concomitante desajuste psicológico y social[1,2]. En este sentido, se considera que la identificación e intervención psicoterapéutica para abordar los factores de riesgo psicosocial es de suma importancia para complementar el tratamiento médico, promover la resiliencia y optimizar el bienestar psicofísico de estos pacientes.

Una revisión de estudios reciente[1] describe las experiencias desde la perspectiva de niños, adolescentes y jóvenes de entre 4 y 21 años con FQ, con el objetivo de dirigir la atención psicosocial hacia las áreas que los pacientes consideraron más importantes. Identificaron 6 áreas problemáticas:

A. **Ganar resiliencia.** Tenían que madurar y adquirir responsabilidad sobre su salud de forma acelerada para enfrentarse a los desafíos de vivir con FQ; aceptar la realidad de su condición incurable y la esperanza de una vida más corta; necesidad de recuperar el control sobre algún aspecto sano de su vida, sobre todo ante los procedimientos médicos invasivos;

redefinir la normalidad sin compararse con sus iguales; identificar y procurar apoyo emocional y práctico de los cuidadores, amigos y familiares para adquirir recursos de afrontamiento.

B. **Restricción del estilo de vida.** Los participantes sentían que socialmente se quedaban atrás debido al absentismo escolar, no poder participar en actividades extraescolares y a los retrasos en el desempeño académico; veían su independencia limitada por la pérdida de libertad y oportunidades por su mala salud, los tratamientos y la sobreprotección paterna; la incapacidad física asociada a fatiga, baja estatura y susceptibilidad a las infecciones contribuían a la frustración, aislamiento social y sentimientos de ser diferentes a otros chicos/as de su misma edad.

C. **Resentimiento con el tratamiento crónico,** dado que la necesidad de tomar medicación y someterse a fisioterapia no permite un descanso de la enfermedad, describiendo estos tratamientos como una "batalla interminable"; los niños tenían miedo al dolor de las inyecciones; cuando los médicos se comunicaban únicamente con sus padres y usaban terminología médica compleja, hacía que se sintiesen ignorados y no les permitía participar en la gestión de su salud.

D. **Preocupación respecto a la limitación en la esperanza de vida** y valoración de su tiempo; establecimiento de objetivos profesionales alcanzables; algunos adolescentes estaban dispuestos a asumir riesgos en relación con el consumo de drogas, tabaco o alcohol.

E. **Vulnerabilidad emocional al sentirse una carga para sus familias:** dependientes de su familia para realizar el tratamiento médico diario, aflorando sentimientos de culpa por privar a sus hermanos de la atención de sus padres y condicionar el tiempo de ocio y vacaciones de toda la familia, o ser los causantes de problemas maritales; responsables de la carga financiera de su enfermedad, incluidos los seguros, los medicamentos y los costes de los alimentos ricos en nutrientes; mayor autoconciencia expresando vergüenza por su condición física, tos y tomar medicamentos en público, recibir un trato diferente por parte de sus compañeros, maestros y entrenadores; sentimientos de impotencia a medida que la enfermedad progresa; ansiedad ante la posibilidad de desarrollar potencialmente otras enfermedades asociadas con FQ, incluyendo diabetes y depresión; abrumación y sin preparación para la transición de la atención pediátrica a la atención de adultos.

F. **Expectativas de trasplante e incertidumbre.** La confirmación de gravedad de la enfermedad y estar en lista de espera para trasplante de pulmón resulta alarmante; tiempo de espera marcado por incertidumbre,

ansiedad, falsas alarmas decepcionantes y sensación de estar en pausa; por otro lado, percibían que el trasplante ofrecía esperanza y optimismo.

Recomendaciones de las Guías de Práctica Clínica (GPC)[3,4] señalan la importancia de proporcionar información y apoyo a las personas recién diagnosticadas de FQ y a sus familiares y cuidadores. También refieren cómo brindarles la oportunidad de discutir sus inquietudes acerca de su diagnóstico, el manejo de la enfermedad, complicaciones o comorbilidades posibles o existentes, e implicaciones para vivir independientemente. A lo largo del desarrollo de la persona con FQ, y a nivel más específico, se abordarán temas como la necesidad de realizar los tratamientos, manejo de los riesgos de infección cruzada, implicaciones de la enfermedad a nivel escolar, transición al tratamiento de adultos, fertilidad y anticoncepción, embarazo y paternidad, trasplante de órgano y cuidados al final de la vida. Se les ofrecerán opciones de acceso a la información, como folletos, medios digitales y fuentes fiables de internet disponibles. Se les informará de los recursos y apoyos disponibles tales como asociaciones. Se les proporcionará información sobre cómo contactar con otras personas con FQ sin correr el riesgo de una infección cruzada. Un asesoramiento continuo del equipo médico y psicológico de FQ, ayudará a establecer una "hoja de ruta", que permita saber qué tipo de tareas y procesos ir encarando y en qué orden, además de fortalecer un sentimiento de capacidad familiar.

En la prestación de atención sanitaria a las personas con FQ y cuidadores se les deben ofrecer programas de educación e intervenciones preventivas y de apoyo para promover habilidades efectivas de afrontamiento y manejo de enfermedades. Estos programas educativos serán continuos en el tiempo, adaptándose a las necesidades del paciente a lo largo del ciclo vital. Se abordarán los temas atendiendo a recomendaciones contrastadas y consensuadas por el equipo multidisciplinario, para guiar al paciente y sus familiares en un proceso participativo basado en los principios de la educación, autocuidado y eficacia. La información ofrecida debe ser clara, basada en la evidencia y adaptada a todas las etapas de atención, y ha de aconsejar dónde pueden encontrar información confiable de alta calidad, tales como grupos de apoyo nacionales y locales, redes y servicios de información[4].

Hace ya 15 años, los Estándares de Atención de Fideicomiso de la FQ del Reino Unido describieron el importante papel desempeñado por un psicólogo clínico como parte del equipo multidisciplinario de la FQ[4]. Las Guías de mejores prácticas de ECFS actualizadas, publicadas recientemente, hicieron recomendaciones para la vigilancia e intervenciones para apoyar a pacientes y familiares con problemas de salud mental[3].

En base a ello, una vez establecido el diagnóstico de FQ se recomienda que los psicólogos clínicos especializados evalúen y asesoren a las personas con FQ y a sus familiares o sus cuidadores en las consultas clínicas ambulatorias o en los equipos multidisciplinares de FQ, (en caso de haberlos), durante los ingresos hospitalarios, y en la revisión anual[5]. En ésta, el psicólogo clínico especialista debe incluir evaluaciones de: salud mental y bienestar general, calidad de vida, cualquier factor que dificulte el cumplimiento del tratamiento, indicadores de problemas psicosociales emergentes y comportamientos que afectan a los resultados de salud. Si es otro especialista el que identifica un problema de salud mental grave en cualquier evaluación realizada, debe remitir al paciente a un profesional de salud mental[4].

En los últimos 20 años se han desarrollado y evaluado programas de intervención psicosocial sistematizados para enfermedades crónicas[6]. También se desarrollaron estrategias preventivas específicas para reducir el riesgo de problemas de ansiedad y depresión, como son la capacitación en resolución de problemas específicos y habilidades cognitivo-conductuales para disminuir la ansiedad y mejorar la resiliencia[7,8].

Manejo psicológico en las distintas etapas de la vida

A lo largo del proceso evolutivo de la persona con FQ hay momentos críticos en los que es prioritario intervenir para evitar problemas psicológicos y sociales. La edad en el momento del diagnóstico marcará el inicio del tratamiento y el proceso de adaptación. Por ello, es importante diferenciar las peculiaridades de cada edad.

Infancia

Según las últimas investigaciones, los mayores retos que los niños en edad infantil y sus familias tuvieron que afrontar en la infancia estaban relacionados con el impacto del diagnóstico[9-11], problemas digestivos y falta de apetito[12,13], miedo a los procedimientos[14] y la adaptación escolar[9,15].

En la infancia, el impacto del diagnóstico y la mayor parte del peso de los tratamientos recae principalmente en los padres y cuidadores. Gracias al cuidado y la asunción de la mayor responsabilidad de los padres, los primeros años con la FQ los pacientes suelen tener una calidad de vida realmente buena, debido a la buena adherencia al tratamiento[9-11].

Los bebés entre los 6 meses y el año son los más vulnerables a las infecciones respiratorias, por lo que según recomendaciones de la Federación Española de FQ (FEFQ)[9], se aconseja extremar la vigilancia en esta época y retrasar la incorporación a las guarderías.

Las familias de niños con FQ son cada vez más conscientes de la importancia de procurar una alimentación adecuada. El momento de las comidas genera tensiones entre los padres en más de la mitad de las familias y éstas solicitan ayuda, sobre todo, al personal de su hospital de referencia[9]. Las recomendaciones basadas en la evidencia para la nutrición[13] proponen, para aquellos niños de entre 1 y 12 años con riesgo nutricional y déficit de crecimiento que no responden a los tratamientos estándar, evaluar las causas gastrointestinales, endocrinas, conductuales y sociales, así como evaluar regularmente los desafíos de comportamiento a la hora de comer y brindar terapia conductual. Directrices y estudios recientes[12,13] proponen realizar intervenciones conductuales para lograr experiencias positivas a la hora de comer, como una de las principales estrategias de prevención en el cuidado de niños de 2 a 6 años con FQ e insuficiencia pancreática. En este sentido, se recomienda la combinación de asesoramiento nutricional individualizado dirigido a una mayor ingesta de energía y la capacitación en habilidades conductuales de manejo infantil.

Otro reto que se extiende a lo largo de toda la enfermedad es el cumplimiento de los tratamientos. A pesar de los avances en el diagnóstico y el tratamiento, la FQ sigue siendo una de las afecciones crónicas más difíciles de manejar en cuanto a que requiere una importante dedicación de tiempo al día, de entre 2 y 4 horas[9,10]. Algunos estudios informan de porcentajes aceptables de cumplimiento con el tratamiento, como es el caso de la investigación realizada por la Federación Española de FQ respecto a la adherencia a la fisioterapia respiratoria[9]: el 81% de las personas empleaban técnicas de fisioterapia con la frecuencia recomendada por el médico. Los motivos que alegaron las personas que no realizaron la fisioterapia y no empleaban las técnicas recomendadas fueron la falta de tiempo (62,5%) y/o la falta de colaboración por parte del niño (25%). De cara a afrontar esta barrera, proponen establecer hábitos y horarios fijos para realizar las terapias, lo que contribuiría a su mejor cumplimiento. En base a estos estudios se plantea como reto crear programas de adherencia al tratamiento en los que participe todo el equipo multidisciplinar, especialmente el psicólogo. Estos programas facilitarán las herramientas necesarias a las familias para subsanar los obstáculos que surgen en la práctica diaria. Una revisión sistemática establece que la adherencia al

tratamiento en FQ ha llevado a una mejora significativa en la edad de supervivencia y se asocia con menores costes de atención médica[10].

El afrontamiento del dolor y de la ansiedad ante los procedimientos médicos o quirúrgicos es una fuente de estrés agudo. Los pacientes pueden experimentar conductas de evitación y/o ansiedad antes y/o durante dichos procedimientos, lo que puede tener consecuencias negativas para la salud[7]. Hay una serie de procedimientos médicos en los que los pacientes experimentan dolor, como son extracciones de sangre e inserciones de catéteres centrales intravenosos o periféricos, ante los que los tratamientos psicológicos de enfoque conductual pueden reducir la angustia relacionada. Existe fuerte evidencia que respalda la eficacia de la distracción y la hipnosis para el dolor y la angustia relacionados con procedimientos médicos con agujas en niños y adolescentes[7]. Una revisión sistemática[14] concluyó que las intervenciones psicológicas basadas en la exposición y tensión muscular aplicada son efectivas en la reducción del miedo a las agujas y/o fobia y desmayos en poblaciones pediátricas y adultas, lo que conduce a reducir la ansiedad, la evitación y el desmayo. Para los más pequeños, desde las asociaciones de familiares de FQ se dispone de recursos (cuentos, juegos y vídeos) para preparar las visitas médicas, que pueden ser herramientas útiles para los padres más ansiosos.

Estas asociaciones aconsejan informar al colegio, transmitiendo de forma clara y sencilla información relevante a la enfermedad del niño y sus necesidades sin caer en el proteccionismo. Lo ideal es que la familia aporte documentación de apoyo (tríptico y guía del colegio), que puede solicitar a las asociaciones de FQ para que puedan entender y ayudar al menor. La información versará sobre los tratamientos que el niño tiene que hacer, cuáles son sus necesidades, y cómo se puede contribuir a su normalización e integración[15].

Aunque la FQ no afecta a las habilidades de los niños con esta enfermedad ni a sus capacidades intelectuales, dependiendo de la evolución de su enfermedad, de la frecuencia de hospitalizaciones y el grado de absentismo, pueden surgir necesidades educativas asociadas al estado de salud, o requerir de diferentes adaptaciones curriculares o metodológicas. Problemas emocionales (ansiedad, problemas de integración o baja autoestima) pueden precisar apoyo psicoeducativo por parte de los equipos de orientación del centro escolar. Para estos alumnos en edad de escolarización obligatoria (primaria y secundaria) existe un protocolo de atención educativa domiciliaria para periodos prolongados de enfermedad en casa o en el hospital, que les permite seguir el desarrollo del curso, la realización de exámenes, o la consecución de los objetivos curriculares[15].

En la preadolescencia es importante fomentar de forma precoz la adherencia al tratamiento, haciendo hincapié en la mejora de la calidad de vida; también la comunicación directa con el profesional, especialmente a partir a los 11-12 años, para que el niño vaya asumiendo cada vez mayor responsabilidad en su tratamiento[10].

Adolescencia

La adolescencia (período entre los 12 y 17 años) es una etapa de cambios y crecimiento a todos los niveles. Necesitan diferenciarse de sus padres y descubrir su propia forma de vivir la enfermedad y de realizar los tratamientos. Pueden surgir conflictos y desacuerdos entre los adolescentes y sus familias que requieren intervenciones de apoyo especializado psicológico. Los reproches y comentarios negativos por parte de los padres y cuidadores repercuten negativamente a nivel emocional y en la capacidad de afrontamiento del menor. En la misma línea, es importante validar las emociones expresadas (aceptar las emociones sin negarlas o intentar cambiarlas), como por ejemplo, los sentimientos de injusticia sobre la FQ o la vergüenza frente a sus amigos. Facilitar el contacto con otros chicos con FQ, tomando las medidas de prevención de infecciones cruzadas[9,10], supone una importante red de apoyo social.

Una recomendación estándar, en la mayoría de las revisiones sistemáticas[10,16], es que se eviten las terapias grupales de apoyo para pacientes con FQ debido al control de infecciones para protegerles de la contaminación cruzada, ya que la mayoría de los pacientes están colonizados con cepas bacterianas únicas. Esto podría exacerbar los sentimientos de aislamiento social en los pacientes. Una amplia gama de estudios sobre varios trastornos mentales indican que las intervenciones basadas en la web son oportunidades eficaces y efectivas para superar las barreras mencionadas[10,16].

Merecen una especial vigilancia las necesidades nutricionales, pues esta etapa, exige una alta demanda energética, asociada a una alta velocidad de crecimiento, desarrollo endocrino y altos niveles de actividad. Las entrevistas motivaciones son eficaces en pacientes adultos como intervenciones para reforzar la adherencia a la dieta[16].

La incidencia de problemas respiratorios graves también aumenta con la edad, por lo que debemos prestar atención al cumplimiento de los tratamientos, sobre todo porque la adherencia a los mismos disminuye a medida que los niños crecen, y necesitan que los padres les recuerden el tratamiento[9,10]. Muchos pacientes informan de sobrecarga de tiempo significativa

asociada a los tratamientos diarios[10]. Una mejor adherencia está asociada a una menor morbilidad, menores costos sanitarios y una mayor supervivencia[10]. Se han identificado una serie de barreras relacionadas con la adherencia al tratamiento en adolescentes con FQ, como son las dificultades con el manejo del tiempo, el olvido, mayor complejidad de los tratamientos, disminución de la supervisión de los padres, dudas percibidas sobre la necesidad de tratamientos, el estigma, la renuencia a revelar el estado de la FQ, y la depresión en pacientes y sus padres[5,10]. El factor que tiene más relación con la adherencia es la comprensión y/o percepción de la necesidad de tratamiento. Cuando los pacientes y sus padres tienen dudas significativas sobre la necesidad de un plan de tratamiento, es poco probable que lo cumplan[9,10].

Por todo ello, se plantea la necesidad de abordar estrategias para evaluar y solucionar estar barreras. Una revisión sistemática[10] sobre la evidencia existente de las intervenciones para optimizar la adherencia a los tratamientos en adolescentes con FQ incluye las siguientes recomendaciones: simplificar los tratamientos cuando sea posible; estructurar evaluaciones de adherencia individual; toma de decisiones compartida, implicando al equipo multidisciplinario y a la familia; crear aplicaciones para seguimiento, información y comunicación, para obtener beneficios potenciales en cuanto a una mayor motivación basada en la visualización de datos de salud rastreados (PFT, dosis de medicamentos omitidas, etc.); incorporar la salud registrada en la atención clínica para obtener apoyo social virtual; identificar herramientas de redes sociales para el apoyo comunitario en línea; y repensar el modelo de servicios de salud de la FQ para incluir la evaluación de las barreras de adherencia individualizadas en las consultas de revisión.

Las revisiones sistemáticas señalan que el papel de la familia es primordial para determinar la adherencia. Las interacciones familiares que rodean los tratamientos para la FQ parecen afectar la adherencia general. La cooperación infantil está altamente asociada con la atención positiva de los padres, las instrucciones y la evitación de declaraciones negativas[10].

Es también el momento de abordar aspectos relacionados con la sexualidad y la reproducción, como la infertilidad, prácticas sexuales seguras y opciones de técnicas de reproducción asistida[3].

A nivel escolar, si el alumno con FQ cambia de centro, pasa a un instituto o inicia una formación profesional, la familia debe seguir las recomendaciones dadas hasta el momento: normalizar la situación, informar al tutor, a los profesores y a la dirección de que tiene la enfermedad y de las posibles medidas a adoptar. Es importante una orientación favorable para que se consiga una mayor inserción formativa y laboral, compatible con las aspiraciones y posibilidades del alumno[15].

Adultos

En el estudio realizado por la FEFQ, la población adulta con FQ alcanza el 60% en la muestra de 2011, frente a un 46,8% en 1999[9]. La mejora de los tratamientos, el retraso en la cronificación de las infecciones y los avances en los trasplantes son algunas de las razones responsables de este aumento.

Las Guías de práctica clínica (GPC)[3-5] recomiendan abordar las preocupaciones que tengan los pacientes y evaluar los recursos de afrontamiento, y si se sospecha de un trastorno de ansiedad y/o depresión, seguir un modelo de atención escalonada para el tratamiento de los mismos. Es preciso evaluar la capacidad del paciente para la toma de decisiones en la elección del tratamiento, el manejo y autogestión, y fomentar el autocuidado y la toma de decisiones compartida con el equipo médico. Es importante que los pacientes participen activamente en su cuidado y participar en la creación y gestión de su estrategia de salud y el uso de los servicios sanitarios.

En los adultos pueden surgir preocupaciones y cuestiones delicadas que resulta de primordial importancia plantear y debatir, como la actividad sexual, la incontinencia o la atención al final de la vida, ya que es poco probable que algunos pacientes las planteen.

Las GPC y los manuales de procedimientos[3,4] recomiendan abordar con los pacientes temas como la sexualidad y reproducción. Hay que proporcionar asistencia e información prenatal del embarazo de toda mujer con FQ, puesto que la salud durante el embarazo, tanto de la madre como del feto, depende en gran medida del estado de salud o de enfermedad de la mujer antes de la concepción. Es importante informarles de los posibles riesgos descritos en lo que respecta a los resultados perinatales.

En ocasiones, el trasplante de órganos es la única opción para sobrevivir, convirtiendo este proceso en un suceso vital altamente estresante, estructurado en fases que deben ir afrontando. La fase de lista de espera suele asociarse a una mayor vulnerabilidad psicológica, debido a que suele ser larga y constituye una amenaza real a la supervivencia[1]. Un estudio ha mostrado resultados significativos promoviendo programas de tratamiento cognitivo-conductual dirigidos al desarrollo de un afrontamiento adaptativo, al manejo de la preocupación, y a aprender a convivir con la incertidumbre[17].

La prioridad de los cuidados paliativos es calmar el dolor y controlar los síntomas. La familia y, si es posible, el paciente deberán estar informados. La familia, al tener la posibilidad de conversar con su médico y con el equipo, podrá sentirse aliviada, contenida, disminuyendo los miedos y la angustia. El equipo debe estar receptivo a las preguntas y prestar apoyo

emocional tanto al paciente como a la familia. El paciente debe tener la posibilidad de expresar sus sentimientos y sentirse comprendido y acompañado por un especialista en cuidados paliativos familiarizado con la FQ[4].

Pautas de detección y tratamiento de la depresión y la ansiedad

Son muchos los desafíos que tiene que afrontar una persona con FQ para manejar y vivir con una enfermedad médica crónica, lo que les convierte en población de mayor riesgo para desarrollar dificultades de salud mental. El manejo de la enfermedad requiere un tratamiento complejo, lo que supone una sobrecarga percibida por los pacientes[10]. Los problemas de salud mental pueden afectar negativamente al cumplimiento de los tratamientos prescritos y a la calidad de vida, por lo que la identificación temprana de la depresión y la ansiedad puede ayudar a las personas a obtener servicios de salud mental adecuados para evitar que los síntomas empeoren[5].

Los estudios que han evaluado problemas de salud mental en personas con FQ encontraron altas tasas de ansiedad y depresión. Un estudio reciente[18] realizado en nueve países examinó a 6.088 pacientes con FQ de 12 años hasta la edad adulta, y a 4.102 padres. Se encontraron síntomas elevados de depresión en el 10% de los adolescentes, el 19% de los adultos, el 37% de las madres y el 36% de los padres. Destacaron que cuando uno de los padres presentaba síntomas depresivos o ansiosos elevados, el adolescente con FQ tenía más del doble de posibilidades de experimentar también depresión y ansiedad. Además, encontraron que los síntomas psicológicos en pacientes y padres se han asociado con una disminución de la función pulmonar, menor índice de masa corporal, peor adherencia terapéutica, peor calidad de vida relacionada con la salud, hospitalizaciones más frecuentes y mayores costes de atención médica.

Por todo ello, para identificar y tratar la depresión y la ansiedad en la FQ, el Comité Internacional de Salud Mental en FQ (ICMH)[5] establece una serie de pautas, resultado del trabajo de un grupo multidisciplinario de expertos formado por la Fundación de FQ (CFF) y la Sociedad Europea de FQ (ECFS)[3]. Propusieron 15 recomendaciones orientadas hacia las siguientes áreas: evaluación, intervención psicológica, tratamiento farmacológico, implementación e investigación futura. A medida que estas recomendaciones se implementen en los centros de FQ a nivel internacional, el proceso de difusión, implementación y provisión de recursos debe ser monitorizado de cerca para evaluar las barreras, la validez y el uso (**TABLA 11-1**).

Tabla 11-1 Recomendaciones de consenso del Comité Internacional de Salud Mental en FQ (ICMH).

Recomendaciones de prevención.
1. Proporcionar educación apropiada para el desarrollo e intervenciones preventivas y de apoyo, como la capacitación en el manejo del estrés y el desarrollo de habilidades de afrontamiento en cada etapa del desarrollo y eventos de enfermedad, para todas las personas con FQ y sus cuidadores.
2. Para todas las personas con FQ que se sometan a procedimientos médicos, el ICMH recomienda que se ofrezcan intervenciones conductuales para ayudar a aliviar la angustia asociada.
Recomendaciones de cribado
3. Se recomienda que todos los niños con FQ que tienen entre 7 y 11 años sean evaluados clínicamente para detectar depresión y ansiedad cuando las puntuaciones de síntomas de depresión o ansiedad de un cuidador son clínicamente elevados, o cuando existe una preocupación significativa por el niño que presenta síntomas de depresión o ansiedad, informado por el niño, por sus cuidadores y/o por un miembro del equipo de atención de la FQ.
4. Se recomienda la detección anual de depresión y ansiedad para todas las personas con FQ a partir de los 12 años de edad, utilizando el PHQ-9 y el GAD-7.
5. Se recomienda ofrecer evaluaciones anuales de detección de depresión y ansiedad para al menos un cuidador primario de todos los niños y adolescentes con FQ (de 0 a 17 años), utilizando un de los siguientes tests, según el personal y los recursos: detección con el PHQ-9 y GAD-7; PHQ-8 y GAD-7; PHQ-2 y GAD-2.
Recomendaciones de valoración clínica.
6. El tratamiento de la depresión y la ansiedad para las personas con FQ y para los cuidadores debe guiarse por el diagnóstico clínico. Los puntajes de detección elevados deben ser revisados por profesionales de la salud con capacitación adecuada en salud conductual y se deben realizar evaluaciones clínicas adicionales según sea necesario para recomendar el tratamiento adecuado.
7. Para todas las personas con síntomas clínicamente significativos de depresión/ansiedad, se recomienda la derivación para recibir tratamiento de atención primaria o servicios de salud mental después de la evaluación inicial en el equipo de FQ.
8. Para todas las personas con FQ y síntomas de depresión/ansiedad, se recomienda un modelo de intervención clínica flexible y escalonada desarrollado e implementado en estrecha colaboración con pacientes y cuidadores, el equipo multidisciplinario de FQ y otros profesionales de tratamiento o consultores, como especialistas en atención primaria o salud mental. Los equipos de FQ deben identificar quién será el responsable de iniciar y coordinar la atención y controlar los efectos del tratamiento. Las personas con FQ que informan depresión y/o ansiedad significativas deben recibir una intervención clínica que refleje un modelo de atención flexible y escalonado que influya al paciente, a familia, el equipo FQ y los profesionales de atención primaria o de salud mental. Cada equipo de FQ debe identificar un individuo con la capacitación adecuada en salud mental para proporcionar, coordinar y controlar la atención.
9. Para los niños con FQ entre 7 y 11 años, que tienen depresión o ansiedad clínicamente significativas, se recomiendan las intervenciones psicológicas basadas en la evidencia, como tratamiento de primera línea.

Continúa →

→ Continuación

10. Para las personas con FQ mayores de 12 años y síntomas leves de depresión o ansiedad, el ICMH recomienda que se brinde educación sobre la depresión y/o la ansiedad, intervenciones preventivas o de apoyo, y se realice una nueva evaluación en la próxima visita a la clínica.

11. Las personas con síntomas moderados de depresión y ansiedad que tienen 12 años o más deben recibir intervenciones psicológicas basadas en evidencia, como la terapia cognitiva conductual (TCC) o la psicoterapia interpersonal (IPT), o una derivación para estas intervenciones. Si este tratamiento no está disponible o no es efectivo para aliviar los síntomas, la medicación psicotrópica debe considerarse como el siguiente paso del tratamiento.

12. Las personas mayores de 12 años con depresión severa deben recibir una combinación de tratamiento psicológico basado en evidencia de intervención farmacológica.

13. Para las personas mayores de 12 años con ansiedad severa, se recomienda proporcionar TCC basada en la exposición. Si la TCC basada en la exposición no está disponible o no es completamente efectiva, se recomienda considerar la medicación antidepresiva para el tratamiento.

14. Se recomienda que los ISRS (inhibidores selectivos de recaptación de serotonina) citalopram, escitalopram, sertralina y fluoxetina sean los antidepresivos de primera línea apropiados para la mayoría de personas con FQ, mayores de 12 años, que requieran farmacoterapia. Al seleccionar un antidepresivo y ajustar su dosis, se recomienda una estrecha monitorización de los efectos terapéuticos, los efectos adversos, las interacciones farmacológicas y las comorbilidades médicas.

15. Se recomienda el lorazepam para su uso a corto plazo en individuos con FQ con síntomas de ansiedad de moderados a severos, asociados con procedimientos médicos, que no han respondido a los efectos conductuales.

Manejo del entorno familiar. Apoyo psicológico a las familias

Aunque la mayoría de los familiares y cuidadores se las arreglan bien con la enfermedad de sus hijos, se sabe que los padres de niños con enfermedades crónicas tienen un alto riesgo de desarrollar problemas y trastornos psicosociales, deterioro en su calidad de vida y alta prevalencia de sintomatología ansioso-depresiva entre los cuidadores de niños con FQ[10,11]. En el contexto de las condiciones crónicas, los padres se enfrentan a amenazas reales, que pueden ser abrumadoras y provocar dificultades para hacer frente a la vida cotidiana y problemas en el manejo de las rutinas de tratamiento. El miedo a la progresión de la enfermedad es una fuente importante de angustia en los pacientes y sus familias y cuidadores[11]. A largo plazo, la angustia relacionada con la enfermedad de los cuidadores puede afectar a la adherencia al tratamiento y, como consecuencia, dar lugar a una peor evolución de la enfermedad del paciente[10]. Existe evidencia de intervenciones cognitivo-conductuales y de resolución de problemas para padres de niños con afecciones crónicas[6,10,11].

El consenso europeo sobre los estándares de atención en pacientes con FQ[3] recomienda atención psicosocial integrada en los centros de FQ, pero sólo un pequeño porcentaje de padres con síntomas clínicamente relevantes de ansiedad y/o depresión reciben algún tipo de atención de salud mental. A esto se añaden importantes barreras para acceder a las Unidades de Salud Mental, como son las largas listas de espera, la capacidad de tiempo restringido para dedicarse a sí mismos debido al manejo exigente de la enfermedad de sus hijos, o una menor conciencia del propio bienestar en comparación con el de sus hijos[11].

Ante este panorama, la investigación sobre intervenciones basadas en la web podría ser una solución. Un programa cognitivo-conductual de apoyo psicológico de 9 sesiones (WEB-CARE) adaptado a las necesidades específicas de padres de niños de 0 a 17 años gravemente angustiados fue probado con éxito para reducir ansiedad, depresión y miedo a la progresión de la enfermedad[11].

Los resultados indican que los padres corren el riesgo de sufrir síntomas de depresión y ansiedad, asociados con la salud física y la calidad de vida de sus hijos con FQ. Los hallazgos respaldan la necesidad de que los padres se realicen exámenes de salud mental anualmente en los servicios de FQ, como se recomienda en las pautas internacionales[5,6,18].

Manejo de los problemas sociales

Los trabajadores sociales deben brindar asesoramiento y apoyo a las personas con FQ y a sus familiares o cuidadores (según corresponda), como por ejemplo: ayuda para adaptarse al tratamiento a largo plazo (como tomar medicamentos regularmente), educación, empleo, beneficios del gobierno y apoyo en las transiciones.

Las guías clínicas NICE recomiendan apoyar al paciente en la toma de decisiones y fomentar el autocuidado a lo largo de todo el proceso; abordar temas relevantes como la educación, empleo, salud física y emocional, y bienestar en general; y abordar las opciones de vivienda independiente de su familia de origen, lo que implica establecer y revisar el plan de transición con el paciente joven, al menos una vez al año o con mayor frecuencia si cambian sus necesidades[4].

Uno de los indicadores más importantes de la integración social pasa por la integración laboral. Los casos más graves generan discapacidad y dependencia. El futuro laboral se puede ver condicionado. Los pacientes

de FQ pueden presentar limitaciones para acceder a determinados puestos de trabajos que conllevan rigidez horaria, jornadas dobles, exposición constante a humos, polvo y otros productos irritantes para el sistema respiratorio, así como a las altas temperaturas o altas humedades, o contacto con personas enfermas por gérmenes[19].

Debido a esta imposibilidad por parte de algunos afectados de trabajar en cualquier tipo de trabajo, y a la falta de información por parte de algunos afectados de las medidas de fomento de empleo, se propone la creación de guías y servicios de orientación en el itinerario formativo, impulsar la creación y consolidación de agencias de desarrollo local, y servicios de integración laboral para informar y sensibilizar a los empresarios y afectados, así como realizar talleres de orientación laboral[19].

El certificado de calificación de minusvalía viene a reconocer esta disminución en la vida laboral y a facilitar medios para corregirla, aunque mínimamente, y debe solicitarse a través de los servicios sociales. El equipo de valoración, junto con los informes médicos, sociales y psicológicos, evaluará la situación médica y social del afectado y resolverá asignando un grado de discapacidad[19].

Las asociaciones de FQ suponen un importante apoyo social para las personas con FQ y sus familias. Se establecen como puntos de referencia para obtener información sobre la enfermedad, derechos adquiridos, luchar por nuevas prestaciones y colaborar con el sistema sanitario en la mejora de los servicios de salud. En España hay diversas asociaciones relacionadas con la FQ, que se unen en la Federación Española de FQ.

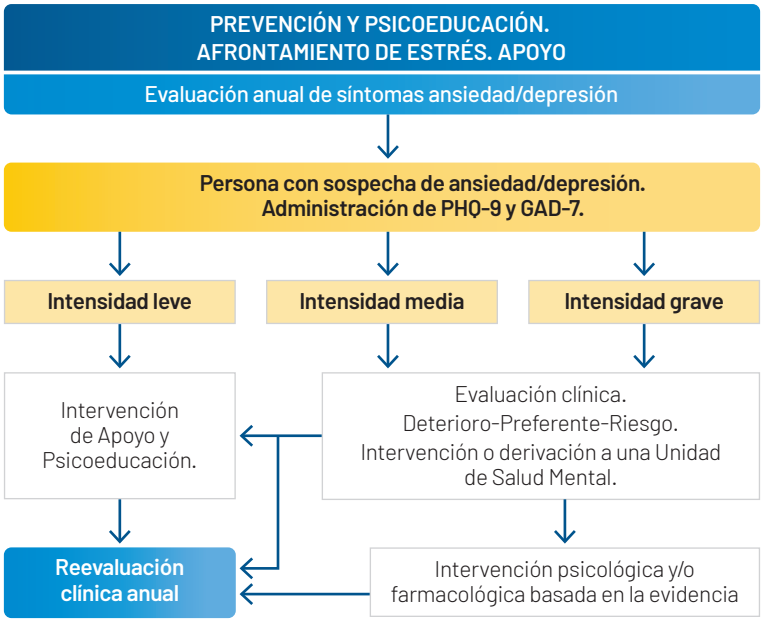
Recomendaciones de buenas prácticas

- Para niños de 2 a 12 años con problemas nutricionales y desafíos de comportamiento, se recomienda tratamiento conductual y entrevistas motivacionales en adolescentes.
- Mantener un horario fijo en la realización de los tratamientos contribuye a su cumplimiento.
- Grupos de apoyo a través de la web para la prevención y control de infecciones.
- Explorar intervenciones más prácticas para adolescentes mediante resolución de problemas y toma de decisiones compartidas.
- Identificar las barreras individuales para la adherencia a los tratamientos en las consultas de revisión, y buscar soluciones conjuntas.

- Empoderar a los pacientes con el conocimiento de la importancia de su tratamiento.
- Evaluar ansiedad y depresión en todos los pacientes y sus padres, tras el diagnóstico y en consultas de revisión.
- Emplear terapia cognitivo-conductual en los casos de depresión y/ansiedad moderada-grave.

En la (FIGURA 11-1) se muestra un modelo flexible de atención escalonada para evaluar y tratar la depresión y ansiedad en la FQ.

Figura 11-1 Modelo flexible de atención escalonada para evaluar y tratar la depresión y ansiedad en la FQ



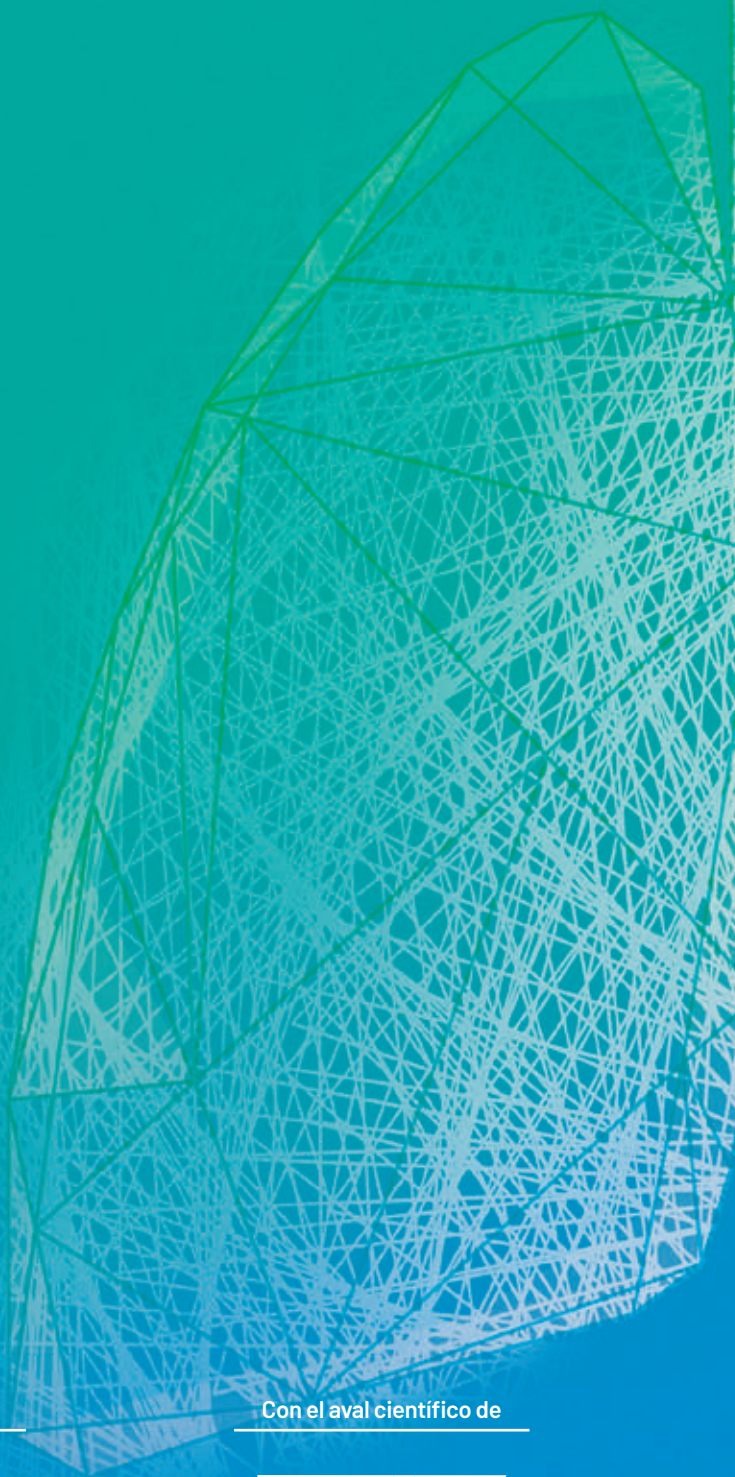
Bibliografía

1. Jamieson N, Fitzgerald D, Singh-Grewal D, Hanson CS, Craig JC. Tong A. Childrens´s experiences of cystic fibrosis: a systematic review of qualitative studies. Pediatrics. 2014; 133(6): e1683-97.
2. Muther EF, Polineni D, Sawicki GS. Overcoming psychosocial challenges in cystic fibrosis: Promoting resilience. Pediatr Pulmonol. 2018; 53(3): 86-92.
3. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, et al. European Cystic Fibrosis Society (ECFS): Best practice guidelines. Journal of Cystic Fibrosis. 2018; 17(2): 153-78.
4. National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Guideline on cystic fibrosis- Diagnosis and management. United Kingdom (2017).
5. Quittner AL, Abbott J, Georgiopoulus AM, Goldberk L, Smith B, Hempsteda SE, et al. International Commitee on Mental Health in Cystic Fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic. Fibrosis Society consensus statements for screening and treating depression and anxiety. Thorax, 2016; 71(1): 26-34.
6. Golbeck L, Fidika A, Herle M, Quittner AL. Psychological interventions for people with cystic fibrosis and their families. Thorax. 2015; 70: 1089-91.
7. Taddio A, MacMurtry CM. Psychological interventions for needle-related procedural pain and distress in children and adolescents. Paediatr Child Health. 2015; 20(4): 195-96.
8. O'Connell ME, T Boat T, KE Warner KE. Preventing mental, emotional, and behavioral disorders among young people: Progress and possibilities, Washington DC: National Academies Press, 2009.
9. Esteban L, López S (coords). Investigación sobre la situación psicosocial de las personas con Fibrosis Quística en España 2011. Descripción actual y análisis comparativo 1999-2011. Valencia: Federación Española de Fibrosis Quística; 2011.
10. Bishay, LC, Sawicki GS. Strategies to optimize treatment adherence in adolescent patients with cystic fibrosis. Adolesc Health, Med Ther. 2016; 7: 117–24.
11. Fidika A, Herler M, Lehmann C, Weiss C, Knaevelsrud C, Golbeck L. A web-based psychological support program for caregivers of children with cystic fibrosis: a pilot study. Health Qual Life Outcomes. 2013; 11: 1-9.
12. Powers SW, Jones JS, Ferguson KS, Piazza-Waggoner C, Daines C, Acton JD. Randomized clinical trial of behavioral and nutrition treatment to improve intake and growth in toddlers and preschoolers with cystic fibrosis. Pediatr. 2005; 116(6): 1442-50.
13. Lahiri T, Hempstead SE, Brady C, Cannon CL, Clark K, Condren ME, et al. Clinical Practice Guidelines From the Cystic Fibrosis Foundation for Preschoolers With Cystic Fibrosis. Pediatrics. 2016; 137(4): e20151784.
14. McMurtry CM, Noel M, Taddio A, Antony MM, Asmundson GJG, Pillai Riddell R, et al. Interventions for Individuals With High Levels of Needle Fear: Systematic Review of Randomized Controlled Trials and Quasi-Randomized Controlled Trials. Clin J Pain. 2015; 31: 109-23.
15. Esteban Romaní, Laura (coord.). Guía "La fibrosis quística en el cole". Federación Española de FQ. 2019.
16. Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M, Davis SD, Sabadosa KA, Spear SL, et al. Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. J Pediatr. 2009; 155(6): 73-93.

17. Magán Uceda I, Cuellar Roche B, López Sánchez V, Segade Alvarez MJ, Dávila Madrigal F. Conviviendo con la incertidumbre: intervención psicológica en una mujer con un problema de adaptación en lista de espera para trasplante de pulmón. Clínica y Salud. 2015; 26: 151-8.

18. Quittner AL, Goldbeck L, Abbott J, et al. Prevalence of depression and anxiety in patients with cystic fibrosis and parent caregivers: results of The International Depression Epidiological Study across nine studies. Thorax. 2014; 69: 1090–7.

19. Ministerio de Sanidad y Consumo. Libro Blanco de atención a la fibrosis quística. Valencia: Federación Española de Fibrosis Quística; 2002.



Patrocinado por

FRESENIUS KABI
caring for life

Con el aval científico de

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NUTRICIÓN CLÍNICA Y METABOLISMO
SENPE