

# Normativa del diagnóstico y el tratamiento de la afección respiratoria en la fibrosis quística

L. Máiz<sup>a</sup>, F. Baranda<sup>b</sup>, R. Coll<sup>c</sup>, C. Prados<sup>d</sup>, M. Vendrell<sup>e</sup>, A. Escribano<sup>f</sup>, S. Gartner<sup>g</sup>, S. de Gracia<sup>h</sup>, M. Martínez<sup>i</sup>, A. Salcedo<sup>j</sup> y C. Vázquez<sup>k</sup>

Servicios de Neumología. <sup>a</sup>Hospital Ramón y Cajal. Madrid. <sup>b</sup>Hospital de Cruces. Bilbao. <sup>c</sup>Hospital La Paz. Madrid. <sup>d</sup>Hospital Vall d'Hebrón. Barcelona. <sup>e</sup>Hospital 12 de Octubre. Madrid. <sup>f</sup>Servicio de Rehabilitación. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona. <sup>g</sup>Sección de Neumología. Hospital Josep Trueta. Girona. Servicios de Pediatría. <sup>h</sup>Hospital Clínico. Valencia. <sup>i</sup>Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. <sup>j</sup>Hospital Niño Jesús. Madrid. <sup>k</sup>Hospital de Cruces. Bilbao.

## Introducción

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad autosómica recesiva causada por mutaciones en el gen localizado en el brazo largo del cromosoma 7 que codifica la proteína reguladora de la conductancia transmembrana (RTFQ). En realidad se considera una patología también de la edad adulta por la mayor supervivencia y el incremento de los diagnósticos en la edad adulta. Se caracteriza por una gran variabilidad tanto en la clínica como en las mutaciones genéticas, y aunque pueden afectarse diferentes órganos, la enfermedad pulmonar es la principal causa de morbilidad y mortalidad. El diagnóstico no es fácil y sigue siendo un tema de actualidad, motivo de diversas publicaciones de consenso y razón de ser de esta Normativa. Durante los últimos años se han modificado los criterios de diagnóstico, tanto los clínicos, incorporando el cribado neonatal o la ausencia bilateral de conductos deferentes, como los de laboratorio, incorporando nuevas pruebas diagnósticas y modificando el significado de las ya utilizadas (prueba del sudor)<sup>1-3</sup>.

Los criterios de diagnóstico actuales se basan en la presencia de características fenotípicas compatibles con la FQ o la historia de enfermedad en hermanos o primos, o un cribado neonatal positivo junto con una prueba de laboratorio que evidencie disfunción de la RTFQ: detección de una concentración de cloro superior a 60 mmol/l, detección de dos mutaciones reconocidas de FQ o demostración de alteraciones en el transporte iónico a través del epitelio nasal (tabla I; fig. 1)<sup>4</sup>.

La FQ diagnosticada en la edad adulta difiere considerablemente de la forma de presentación en la infancia. Aproximadamente el 90% de los pacientes presenta clínica respiratoria con alteración de la función pulmonar de leve a moderada o incluso normal, y tan sólo un 15% tiene insuficiencia pancreática. Aunque la mayoría

de los pacientes presenta bronquiectasias difusas, la colonización bronquial crónica por *Pseudomonas aeruginosa* es menos frecuente, predominando otros gérmenes como *Haemophilus influenzae* y *Staphylococcus aureus*. Con menor frecuencia, la enfermedad se diagnostica tras episodios repetidos de pancreatitis, o en un estudio por infertilidad al detectarse una azoospermia con ausencia bilateral de conductos deferentes (tabla II).

La aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) es una complicación frecuente de esta enfermedad, que se presenta en el 5 al 15% de los pacientes en algún momento de su evolución, y puede ser el motivo de sospecha clínica en adultos hasta en un 6% de los casos (tablas III y IV)<sup>5</sup>.

TABLA I  
Criterios diagnósticos de la fibrosis quística

|  |
|--|
| <p><i>Presencia de uno o más criterios clínicos</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Características fenotípicas: enfermedad respiratoria o digestiva compatible o ausencia bilateral de conductos deferentes</li> <li>– Historia familiar de fibrosis quística (hermano o primo)</li> <li>– Cribado neonatal positivo (elevación tripsinemia inmunorreactiva)</li> </ul> <p><i>Una o más pruebas que evidencien disfunción de la proteína reguladora de la conductancia transmembrana</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Concentración de cloro en el sudor &gt; 60 mmol/l en dos ocasiones</li> <li>– Detección de dos mutaciones de fibrosis quística</li> <li>– Alteración de la diferencia del potencial nasal</li> </ul> |
|--|

TABLA II  
Diferencias entre la fibrosis quística diagnosticada en la edad adulta y la infantil

|  |
|--|
| <p>Manifestaciones respiratorias presentes en el 90% de los casos en el momento del diagnóstico</p> <p>Menor incidencia de manifestaciones digestivas (suficiencia pancreática)</p> <p>Mejor estado nutricional</p> <p>Valores antropométricos conservados</p> <p>Distinta prevalencia en las mutaciones del gen de la fibrosis quística</p> <p>Mejor función pulmonar</p> <p>Mejor pronóstico</p> |
|--|

Correspondencia: Dr. L. Máiz Carro.  
Servicio de Neumología.  
Hospital Ramón y Cajal. Madrid.  
Ctra. de Colmenar, km 9,100. 28034 Madrid.  
Correo electrónico: lmaiz@hrc.insalud.es

Recibido: 20-2-2001; aceptado para su publicación: 13-6-2001.

(Arch Bronconeumol 2001; 37: 316-324).

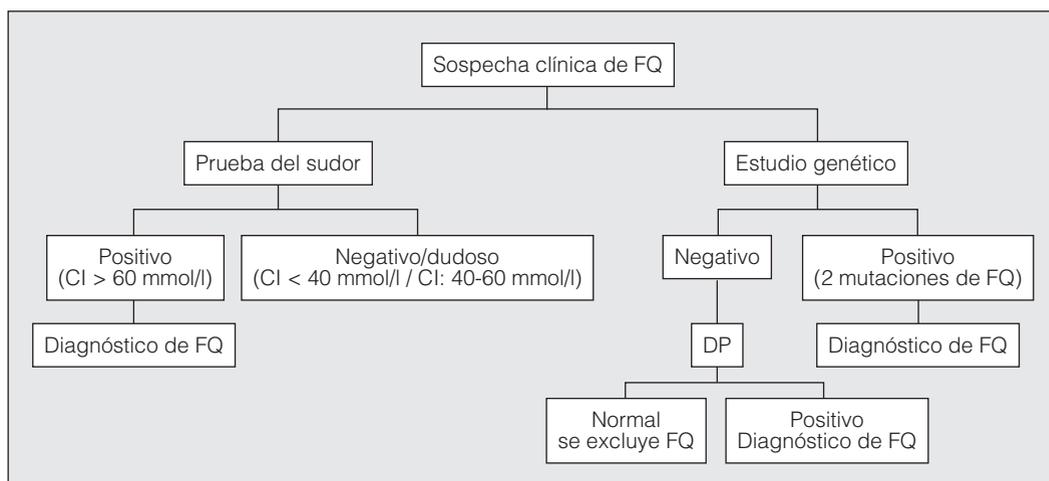


Fig. 1. Algoritmo diagnóstico de la fibrosis quística (FQ). DP: diferencia de potencial nasal.

### Diagnóstico de la disfunción de la proteína reguladora transmembrana de la fibrosis quística

#### Prueba del sudor

En la mayoría de las ocasiones, el diagnóstico de FQ puede ser confirmado determinando la concentración de cloro en el sudor mediante un método validado. El único método aceptado para la prueba del sudor y las condiciones de realización se recogen en la tabla V<sup>6</sup>.

TABLA III  
Características clínicas de la fibrosis quística en la infancia

|  |
|--|
| <p>1. Enfermedad sinopulmonar crónica manifestada por Colonización/infección bronquial persistente por gérmenes típicos: <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> o <i>Burkholderia cepacia</i><br/>Tos y expectoración crónica<br/>Anormalidades persistentes en la radiografía de tórax: bronquiectasias, infiltrados, atelectasias, hiperinsuflación<br/>Obstrucción de las vías aéreas con sibilancias y atrapamiento aéreo<br/>Pólipos nasales; anomalías radiológicas de los senos paranasales<br/>Acropaquias</p> <p>2. Alteraciones gastrointestinales y nutricionales<br/>Intestinales: íleo meconial, prolapso rectal, síndrome de obstrucción intestinal<br/>Pancreáticas: insuficiencia pancreática, pancreatitis recurrente<br/>Hepáticas: cirrosis biliar focal o cirrosis multilobular<br/>Nutricionales: malnutrición, hipoproteïnemia y edema, complicaciones secundarias a deficiencias vitamínicas</p> <p>3. Síndromes por pérdida de sal: alcalosis metabólica crónica, pérdida aguda de sal</p> |
|--|

TABLA IV  
Características clínicas de la fibrosis quística en el adulto

|  |
|--|
| <p>Bronquiectasias de etiología no filiada<br/>Colonización/infección bronquial crónica por <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> o <i>Burkholderia cepacia</i><br/>Neumonías de repetición de etiología no filiada<br/>Aspergilosis broncopulmonar alérgica<br/>Pancreatitis recurrente<br/>Azoospermia obstructiva por ausencia congénita de conductos deferentes</p> |
|--|

Concentraciones de cloro en el sudor iguales o superiores a 60 mmol/l confirman el diagnóstico de FQ. Sin embargo, los resultados deben interpretarse siempre en el contexto de cada paciente (edad y características clínicas) por médicos expertos en FQ<sup>7</sup>. Así, valores de Cl superiores a 40 mmol/l en niños menores de 3 meses son muy indicativos de FQ y valores entre 40 y 60 mmol/l se han descrito en algunos pacientes adultos. Estos valores intermedios no pueden considerarse normales, pero tampoco diagnósticos, por lo que deben llevarse a cabo otras técnicas que permitan corroborar o no la presencia de la enfermedad. Por otra parte, una prueba del sudor negativa no excluye el diagnóstico.

Las situaciones que pueden condicionar errores en el diagnóstico con resultados falsamente positivos se recogen en la tabla VI.

El análisis de la conductividad de ClNa de la muestra del sudor obtenida mediante Macroduct es un método alternativo de aproximación al diagnóstico de la FQ. Valores de 90 mmol/l o superiores son altamente indicativos de FQ, pero requieren siempre su confirmación mediante la determinación de la concentración de Cl con clorómetro. Valores menores de 40 mmol/l con clínica no indicativa, en principio, excluyen el diagnóstico<sup>8</sup>.

TABLA V  
Condiciones de una prueba del sudor válida para el diagnóstico de fibrosis quística

|   |
|---|
| <p>Debe ser realizada únicamente por personal con experiencia<br/>Estimulación de la sudación en la superficie anterior del antebrazo mediante iontoforesis con pilocarpina (5 mV durante 5-10 min)<br/>Recogida del sudor durante 30 min mediante papel de filtro o gasa prepesada (método de Gibson y Cooke), o mediante tubo de espiral de plástico (método Macroduct)<br/>La muestra debe tener un peso mínimo de 75 mg con el método de Gibson y Cooke, o un volumen mínimo de 15 µl con el Macroduct<br/>Análisis de la muestra en el laboratorio para determinar bioquímicamente las concentraciones de cloro y sodio, mediante aparatos adecuados para micromuestras (clorómetro y fotómetro de llama, respectivamente)<br/>Repetir la prueba al menos 2 veces en días diferentes</p> |
|---|

TABLA VI  
**Enfermedades distintas de la fibrosis quística que pueden cursar con concentraciones elevadas de cloro en el sudor**

|   |
|---|
| Pseudohipoaldosteronismo congénito          |
| Insuficiencia suprarrenal no tratada        |
| Hipotiroidismo no tratado                   |
| Síndrome de Klinefelter                     |
| Mucopolisacaridosis tipo I                  |
| Diabetes insípida nefrogénica               |
| Glucogenosis tipo I                         |
| Déficit de glucosa-6 fosfato deshidrogenasa |
| Fucosidosis                                 |
| Colestasis familiar (enfermedad de Byler)   |
| Síndrome de Mauriac                         |
| Malnutrición proteicoalcalórica             |
| Síndrome nefrótico                          |
| Infusión de prostaglandina E1 a largo plazo |
| Displasia ectodérmica                       |
| Dermatitis atópica                          |
| Disautonomía familiar                       |
| Diabetes insípida resistente a vasopresina  |

#### *Análisis de las mutaciones del gen de la fibrosis quística*

Se requiere la demostración de la existencia de dos mutaciones causantes de alguno de los mecanismos básicos que alteran la función de la RTFQ. Hasta la actualidad se han descrito más de 950 mutaciones diferentes y, en la población española, más de 70. Las mutaciones  $\Delta F508$  y G542X son las que se han detectado con mayor frecuencia en nuestro medio, en un 50 y un 8%, respectivamente, mientras que el resto de las mutaciones detectadas no supera el 3% de los casos<sup>9,10</sup>. En la actualidad se utilizan *kits* comerciales que incluyen 31 de las mutaciones más frecuentes, las cuales cubren el 80% de las detectadas en pacientes diagnosticados en la población española infantil.

#### *Estudio de la diferencia de potencial nasal transepitelial*

La composición electrolítica del líquido periepitelial viene determinada por la capacidad de las células epiteliales de transportar iones, como el cloro y el sodio, generando una diferencia de potencial transepitelial que puede medirse *in vivo* en la mucosa nasal (DPN)<sup>8</sup>. La medición de este potencial permite establecer un patrón de anormalidad en pacientes con FQ, como consecuencia del aumento en la reabsorción de sodio que lo hace más electronegativo, existiendo escaso solapamiento con los valores observados en la población sana (media DPN en la FQ, -46 mV frente a DPN en la población sana -19 mV).

Cuando los resultados obtenidos no sean concluyentes, podría ser útil la medición de la DPN tras la perfusión del epitelio nasal con diferentes sustancias como amiloride y/o isoproterenol. La presencia de pólipos nasales, inflamación de las fosas nasales, traumatismos o mala colocación de los electrodos en ellas pueden modificar la DPN, por lo que todas estas situaciones deben valorarse siempre cuidadosamente. Esta técnica no es fácil de realizar; precisa de dos técnicos expertos, con-

sume tiempo, requiere la realización de controles frecuentes de calidad, incluida la determinación de al menos un control normal el mismo día en que se vaya a llevar a cabo la prueba a pacientes con sospecha de FQ; además, es necesario establecer los valores de referencia en cada laboratorio. Por ello, aunque es una prueba muy fiable y sensible, su indicación estaría restringida a los pacientes en quienes existen dificultades para establecer el diagnóstico de FQ mediante la prueba del sudor y/o estudio genético.

#### **Importancia de realizar el diagnóstico de fibrosis quística en la edad adulta**

1. Permite ofrecer consejo genético a las parejas en los que un miembro esté afectado.
2. Permite aplicar protocolos específicos de la afección pulmonar.
3. Existen implicaciones legislativas sólo aplicables a pacientes con FQ, como la medicación gratuita y prestaciones económicas por minusvalía.
4. Posibilita descubrir nuevas mutaciones de la FQ y la realización de *kits* comerciales que permitan mejorar el rendimiento diagnóstico de esta enfermedad.
5. Permitirá aplicar un tratamiento específico cuando el tratamiento genético sea posible.

#### **Tratamiento de la afección respiratoria en la fibrosis quística**

El tratamiento de los pacientes con FQ debe ser realizado en unidades especializadas por un equipo multidisciplinario que incluya neumólogo, gastroenterólogo, rehabilitador, fisioterapeuta, nutricionista, etc. El objetivo principal de abordaje de la afección respiratoria será intentar frenar el deterioro de la función respiratoria, controlar la clínica y facilitar el drenaje de secreciones. El trasplante pulmonar es la alternativa terapéutica en los pacientes con enfermedad pulmonar crónica en fase terminal. Actualmente están en diferentes fases de investigación otras opciones terapéuticas que intentan corregir el defecto básico de esta enfermedad, como la terapia génica, la de reparación proteica y la que actúa sobre el transporte de iones.

#### **Rehabilitación respiratoria**

Las medidas no farmacológicas para el tratamiento de los pacientes con FQ incluyen<sup>11-12</sup>:

##### *1. Técnicas que facilitan la eliminación de las secreciones*

- *Fisioterapia respiratoria convencional*: drenajes bronquiales, la percusión-vibración torácica, la tos eficaz y la espiración forzada.
- *Drenaje autógeno*: control respiratorio con el fin de alterar la frecuencia y la profundidad de la ventilación.
- *Respiración de ciclo activo*: combina el control de la respiración, la expansión torácica y la técnica de espiración forzada.

## 2. Ayudas mecánicas para la eliminación de las secreciones

– *Máscara de presión positiva espiratoria (PPE)*: máscara facial con una válvula unidireccional y una resistencia espiratoria (15 a 30 cm de H<sub>2</sub>O). La presión positiva espiratoria es un instrumento portátil y bien tolerado.

– *Flutter®*: instrumento que produce una vibración de la vía aérea y ayuda a desprender el moco y a su movimiento hacia la tráquea. El *Cornet®* es un instrumento de acción semejante a la del Flutter®.

– *Compresión torácica de alta frecuencia*: se aplica con un chaleco conectado a una bomba mecánica que genera un flujo de aire oscilatoria entre 5 y 20 Hz. De aplicación reducida por su coste elevado y difícil traslado.

– *Ventilador intrapulmonar percusivo*: es un instrumento que combina la percusión torácica interna de miniestallidos de aire a 200-300 ciclos por minuto a través del efecto Venturi y la penetración de un aerosol continuo.

## 3. Ejercicio

La actividad física facilita la eliminación de secreciones de la vía aérea y previene la aparición de osteoporosis, de incidencia elevada entre los pacientes adultos. Los pacientes con un mayor grado de entrenamiento físico presentan una mayor supervivencia. Para prescribir un programa de ejercicio se debe valorar la capacidad funcional del paciente mediante una prueba de esfuerzo<sup>13,14</sup>.

### ¿Qué modalidad terapéutica se debe emplear?

No existen diferencias evidentes entre las diversas modalidades de terapia física pulmonar. La edad es un factor que determinará la prescripción. En el lactante y el niño pequeño, el tratamiento se basará en la fisioterapia convencional. Flutter®, Cornet® y la máscara de PPE deberán complementar a la fisioterapia en el paciente pequeño y en los niños mayores. El adolescente debe practicar un programa de ejercicio físico. El paciente y su familia deben colaborar en la elección del procedimiento terapéutico según las características y el estilo de vida del sujeto.

Las medidas rehabilitadoras se aplicarán de una a tres veces diarias según la situación clínica, siendo máxima durante las exacerbaciones. En ningún caso la fisioterapia o las ayudas mecánicas deben ser incómodas, incrementar la disnea y provocar fatiga muscular.

## Tratamiento antibiótico

Los antibióticos son la base del tratamiento tanto de la infección aguda como de la infección bronquial crónica de estos pacientes. Habitualmente se emplean dosis de antibióticos más altas de lo habitual para lograr concentraciones eficaces en las secreciones bronquiales, ya que los pacientes presentan un mayor volumen de distribución y un aclaramiento renal aumentado para muchos de los antibióticos utilizados<sup>15</sup>. Las bacterias cau-

TABLA VII  
Síntomas y signos asociados con la exacerbación pulmonar en la fibrosis quística

| Síntomas   | Signos  |
|--|---|
| Aumento de la frecuencia y duración de la tos    | Aumento de la frecuencia respiratoria   |
| Aumento de la producción de esputo               | Uso de la musculatura respiratoria accesoria                                  |
| Cambios en la consistencia y el color del esputo | Nuevos hallazgos auscultatorios en el tórax                                   |
| Aumento de la disnea                             | Descenso de los parámetros funcionales respiratorios (FVC, FEV <sub>1</sub> ) |
| Disminución de la tolerancia                     | Disminución de la saturación arterial de oxígeno                              |
| Astenia, anorexia                                | Pérdida de peso<br>Fiebre, leucocitosis<br>Hemoptisis                         |

santes con mayor frecuencia de la infección de las vías respiratorias son *S. aureus*, *H. influenzae* y *P. aeruginosa*. Con la evolución de la enfermedad aparecen las resistencias bacterianas a los antibióticos y los gérmenes intrínsecamente multirresistentes, como *Stenotrophomonas maltophilia* o *Burkholderia cepacia*.

### Tratamiento antibiótico en las exacerbaciones respiratorias

La exacerbación respiratoria se define por un conjunto de síntomas, signos y resultados de pruebas complementarias (tabla VII)<sup>16</sup>. No existe una definición estricta que distinga las exacerbaciones leves, moderadas y graves. Se considera exacerbación grave cuando hay un descenso acentuado del FEV<sub>1</sub> (de un 15 o un 20% respecto al basal) y/o el paciente no ha respondido a los antibióticos orales y/o presenta insuficiencia respiratoria. El objetivo del tratamiento antibiótico es volver a la situación basal clínica y funcional que tenía el paciente antes de la exacerbación. La duración del tratamiento suele ser de dos semanas, pero pueden necesitarse tres o más semanas en los pacientes con enfermedad pulmonar muy grave<sup>17</sup>.

En la figura 2 se ilustra un algoritmo sobre el tratamiento de la exacerbación pulmonar en FQ.

### Leves/moderadas

Debe utilizarse la vía oral siempre que sea posible, con antibióticos de amplio espectro que cubran los gérmenes más comúnmente aislados en estos pacientes, habitualmente en ciclos de 14 días de duración<sup>18</sup>.

Los antibióticos orales disponibles para las exacerbaciones por *P. aeruginosa* son escasos. El más eficaz es el ciprofloxacino. Presenta una elevada biodisponibilidad oral y tiene una excelente actividad contra la mayoría de los agentes presentes en el tracto respiratorio de estos pacientes. Su utilización prolongada (más de tres semanas) o repetida facilita el desarrollo de resistencias, que suelen revertir a las semanas o meses de la suspensión del tratamiento. Otros fármacos que pueden ser úti-

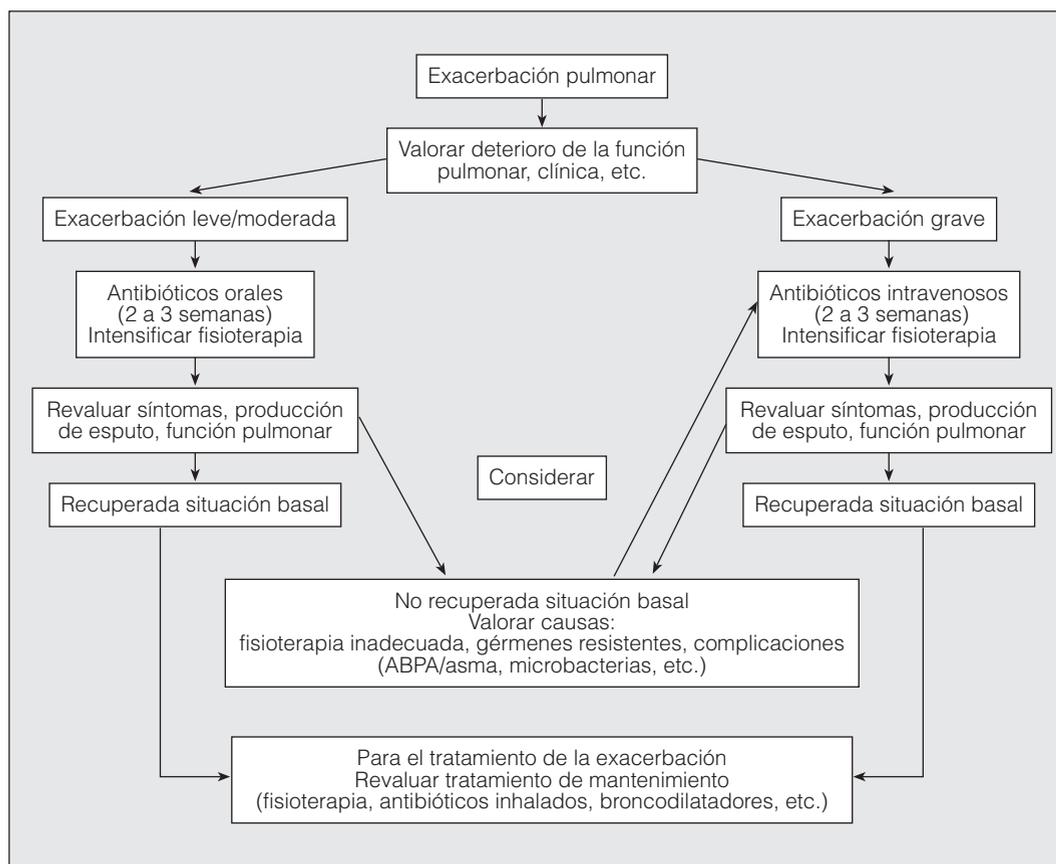


Fig. 2. Tratamiento de la exacerbación pulmonar en la fibrosis quística. ABPA: aspergilosis broncopulmonar alérgica.

les por vía oral frente a la *P. aeruginosa* son el cotrimoxazol, el cloranfenicol, el tianfenicol y la fosfomicina.

### Graves

En general requieren tratamiento intravenoso con uno o más fármacos según la sensibilidad del germen causante, a dosis altas durante 14 a 21 días para intentar conseguir la máxima eficacia con la mínima inducción de resistencias<sup>16,17</sup>. El régimen antibiótico habitual consiste en la asociación de un aminoglucósido y una cefalosporina activa frente a *Pseudomonas*. La ceftazidima suele ser el de primera elección por la sinergia que presenta con los aminoglucósidos y la ventaja de su administración (dos o tres veces al día), lo que facilita el tratamiento intravenoso en el domicilio del paciente. Es aconsejable reservar el ciprofloxacino para su administración oral.

La utilización frecuente de antibióticos en estos pacientes incrementa las resistencias *in vitro*. Una estrategia recomendable en los casos de panresistencia frente a *Pseudomonas* es la combinación de tres o más antibióticos y a dosis más altas de las habituales, dada la posible sinergia de los antibióticos *in vitro*<sup>19</sup>. El tratamiento de los pacientes que no están colonizados por *P. aeruginosa* dependerá de los gérmenes bacterianos presentes. *S. aureus* y *H. influenzae* pueden tratarse solamente con betalactámicos, por vía oral o intravenosa.

Los antibióticos intravenosos pueden utilizarse en el domicilio de los pacientes para mejorar la calidad de vida y disminuir el coste hospitalario. Si el acceso venoso es bueno, una vía periférica puede ser suficiente, pero si no lo es o se precisan ciclos de antibióticos intravenosos frecuentes puede ser útil colocar vías centrales de acceso periférico<sup>20</sup>.

### Tratamiento antibiótico en la colonización/infección bronquial crónica

Se considera colonización/infección bronquial crónica el 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 pacientes con infección bronquial crónica por *P. aeruginosa*, la vía de administración más comúnmente recomendada es la inhalada. En la infección bronquial por otros gérmenes no existe evidencia suficiente sobre la eficacia de esta vía de administración<sup>21,22</sup>.

La utilización intermitente (28 días de tratamiento y 28 de descanso) de tobramicina libre de preservativos (TOBI) a dosis de 300 mg cada 12 h, en pacientes con FQ colonizados por *P. aeruginosa* con afección pulmonar moderada-grave (FEV<sub>1</sub> entre el 25 y el 75% del teórico), disminuye el recuento de *Pseudomonas* en el es-

puto, mejora la función pulmonar y reduce el número de ingresos hospitalarios sin favorecer la colonización por otros gérmenes<sup>23,24</sup>. Aunque no existe un consenso universal sobre la duración del tratamiento, parece aconsejable el tratamiento prolongado, sin pautas intermitentes, en los pacientes con colonización bronquial crónica por *Pseudomonas*.

Con el fin de mejorar el acceso del antibiótico inhalado a la vía aérea se recomienda la administración previa de broncodilatadores y fisioterapia, utilización de un compresor de alto flujo (> 6-8 l/min), un nebulizador tipo *jet* que genere el mayor número posible de partículas entre 3 y 5  $\mu$  de diámetro en el menor tiempo posible. Hasta la fecha se ha utilizado la forma antibiótica de preparación intravenosa, que puede diluirse con agua destilada o con suero fisiológico, según el tipo de antibiótico utilizado y la osmolaridad de la solución, de tal forma que sea lo más isotónica posible (con un volumen de solución de 4 a 5 ml) para prevenir la broncoconstricción<sup>25-27</sup>. Los posibles antibióticos de uso más común son la tobramicina (100-200 mg/12 h), gentamicina (80-100 mg/12 h) y la colistina (1-2 millones de unidades/12 h).

La administración periódica de antibióticos por vía intravenosa (cada 3 o 4 meses) en pacientes con infección crónica por *Pseudomonas* se utiliza en algunas unidades de FQ con buenos resultados, pero con un incremento considerable en el coste.

#### *Infección reciente por Pseudomonas aeruginosa y Staphylococcus aureus*

El tratamiento temprano ante el primer aislamiento de *P. aeruginosa* en esputo en los pacientes en fase estable puede retrasar la infección bronquial crónica<sup>28-30</sup>. Es recomendable administrar ciprofloxacino oral junto a colistina o tobramicina aerosolizadas durante un período de al menos 21 días, o bien un ciclo de antibiótico intravenoso frente a este germen. Si *Pseudomonas* no fuera erradicada, debería repetirse el ciclo. Si todavía persistiese, debería considerarse que existe una colonización-infección bronquial crónica, por lo que no se intentará su erradicación y se tratará siguiendo las pautas de la colonización pulmonar crónica por este germen.

No existe todavía evidencia suficiente para demostrar la eficacia del tratamiento temprano y continuado de la infección bronquial crónica por *S. aureus*, por lo que muchos clínicos siguen tratando con antibióticos sólo las exacerbaciones<sup>31</sup>.

#### **Tratamientos adyuvantes**

##### *Agentes que alteran las propiedades del esputo: mucolíticos y DNasa*

La eficacia de la N-acetilcisteína *in vivo* no ha sido demostrada. A pesar de que hay estudios que demuestran que la desoxirribonucleasa recombinante tipo I (rh DNasa/Dornasa  $\alpha$ ) mejora la función pulmonar y disminuye el número de exacerbaciones<sup>32-34</sup>, en la actualidad se cuestiona su beneficio frente a su elevado coste<sup>35</sup>.

#### *Fármacos antiinflamatorios*

**Corticoides orales.** Están indicados en pautas cortas en el tratamiento de las exacerbaciones agudas que cursan con broncospasmo y no responden al tratamiento convencional con antibióticos y en la aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA). A pesar de que retrasan el deterioro de la función pulmonar a largo plazo a dosis de 1 o 2 mg/kg/días alternos, no se deben utilizar en tratamientos prolongados por sus importantes efectos secundarios<sup>36,37</sup>.

**Corticoides inhalados.** Están indicados en los pacientes con hiperreactividad bronquial. Su papel en la atenuación de la respuesta inflamatoria de las vías aéreas de estos pacientes y consecuente mejoría de la función pulmonar está muy discutido<sup>38</sup>. Se necesitan estudios más amplios para obtener conclusiones más objetivas.

**Ibuprofeno.** Los antiinflamatorios no esteroideos pueden constituir una alternativa al tratamiento con corticoides en el tratamiento de la inflamación. El ibuprofeno parece eficaz en pacientes con afección pulmonar leve, pero los efectos secundarios del tratamiento prolongado hacen que no se utilice de forma sistemática<sup>39-41</sup>.

**Broncodilatadores.** Indicados en pacientes con hiperreactividad bronquial, en las exacerbaciones respiratorias y en los pacientes que refieran una mejoría subjetiva tras su inhalación. Se recomienda su uso previo a la fisioterapia y a la administración de antibióticos en aerosol<sup>42</sup>.

**Vacunaciones.** Aunque no existen estudios específicos sobre la utilización de la vacuna antigripal anual, está recomendada en la afección pulmonar crónica. Por las mismas razones, puede valorarse la indicación de la vacuna antineumocócica como medida profiláctica.

#### **Tratamiento de las complicaciones pulmonares**

##### *Neumotórax*

Su incidencia es de aproximadamente un 1% al año, incrementándose con la edad y la gravedad de la enfermedad. El riesgo de recurrencia es del 40 al 50<sup>43,44</sup>. Se desconoce si es un signo de mal pronóstico. Su tratamiento suele constituir una urgencia.

Se recomienda un tratamiento conservador siempre que sea posible. Si es superior al 20% del volumen del tórax afectado o compromete la función respiratoria, hay que colocar tubo de drenaje durante 5 a 7 días y un máximo de 15. En caso de persistencia o recidiva, es preciso resear las bullas por toracotomía o toracoscopia si es posible.

La pleurodesis por vía toracoscópica puede realizarse mecánicamente o por láser de Nd:YAG o CO<sub>2</sub>. La toracoscopia puede ser complicada por la dificultad para colapsar el pulmón, las adherencias pleurales y la disminución de la elasticidad pulmonar. La pleurodesis mecánica extensa o la instilación de sustancias esclerosantes debería evitarse para disminuir los riesgos en una futura cirugía del trasplante pulmonar<sup>46-48</sup>.

TABLA VIII  
**Criterios diagnósticos de la fibrosis quística**

Los siguientes criterios inmunológicos:  
 Test cutáneo positivo para *Aspergillus fumigatus*  
 IgE total sérica > 1.000 kU/l  
 Precipitinas séricas frente a *Aspergillus fumigatus*  
 Junto con la sospecha clínica de que el paciente tiene aspergilosis broncopulmonar alérgica, basada en uno o más de los siguientes criterios:  
 Broncoconstricción reversible/asma  
 Infiltrados pulmonares  
 Elevación de la IgE y/o IgG específicas frente a *Aspergillus fumigatus*  
*Aspergillus fumigatus* en esputo  
 Respuesta a los esteroides orales

### Hemoptisis

Más del 50% de los pacientes presenta algún episodio de hemoptisis que, en la mayoría de los casos, se produce en el contexto de una exacerbación infecciosa y se solventa con su tratamiento.

La incidencia de la hemoptisis masiva o amenazante (> 250 ml/24 h, presencia de tres o más episodios recurrentes de 100 ml/día en una semana o una hemorragia crónica lentamente progresiva que interfiera en la vida diaria del paciente) se estima en un 1% anual. Es más frecuente en los adolescentes y los adultos<sup>49</sup>. Además de las medidas habituales en cualquier hemoptisis masiva, debe instaurarse tratamiento antibiótico intravenoso. Se debe evitar el uso de fármacos que interfieran con la coagulación (antiinflamatorios no esteroides, antibióticos derivados de la penicilina), sustancias inhaladas irritantes (antibióticos) y fisioterapia respiratoria al menos en las primeras 24 a 48 h después del episodio<sup>50</sup>.

La broncofibroscopia debe realizarse siempre que sea posible para localizar el origen de la hemorragia y aplicar medidas tópicas<sup>45</sup>. Si la hemorragia no cesa con la broncoscopia, debe llevarse a cabo una embolización selectiva de las arterias bronquiales patológicas. La eficacia de esta técnica es del 75 al 93%, dependiendo de si se precisa una, dos o tres embolizaciones para controlar la hemoptisis. La cirugía de resección pulmonar sólo está indicada cuando no es posible controlar la hemoptisis con las medidas terapéuticas anteriores, el origen de la hemorragia está bien localizado y existe riesgo vital.

### *Aspergilosis broncopulmonar alérgica*

La prevalencia de la ABPA en la FQ oscila entre un 2 y un 15%<sup>51</sup>. Su diagnóstico se basa en la combinación de una serie de criterios clínicos, radiológicos e inmunológicos (tabla VIII). El diagnóstico es difícil en los pacientes con FQ, ya que la clínica y los hallazgos tanto radiológicos como de laboratorio pueden ser similares a los detectados en la propia FQ (y no todos los clínicos utilizan los mismos criterios para su diagnóstico)<sup>52,53</sup>. La positividad de los parámetros inmunológicos (IgE e IgG frente a *Aspergillus fumigatus*), junto con una elevación de las cifras de IgE total en un paciente con aumento de la tos, sibilancias, infiltrados pulmonares o con un deterioro de la función respiratoria que no responda al trata-

miento convencional (antibióticos, broncodilatadores), debe alterar esta complicación. Los esteroides por vía oral son el tratamiento de elección, a dosis de 0,5-1 mg/kg/día, inicialmente a diario durante dos semanas y con posterioridad manteniendo la misma dosis a días alternos durante al menos 3 a 6 meses según la evolución clínica, radiológica e inmunológica. En aquellos pacientes que no responden adecuadamente a los esteroides o que presentan importantes efectos secundarios, se puede plantear el uso del itraconazol<sup>54,55</sup>.

También es recomendable intensificar la fisioterapia respiratoria y utilizar broncodilatadores para reducir la carga antigénica de *Aspergillus* en la vía aérea. Los esteroides inhalados podrían tener un papel complementario en el tratamiento de la ABPA, pero todavía son necesarias más investigaciones para poder recomendar su utilización.

### *Insuficiencia respiratoria crónica*

El tratamiento de la insuficiencia respiratoria debe dirigirse contra los factores patogénicos desencadenantes (secreciones bronquiales espesas, infección endobronquial, edema e inflamación de la mucosa, broncoconstricción, agotamiento muscular e insuficiencia cardíaca<sup>43</sup>). Por ello debe intensificarse el tratamiento habitual (sesiones más frecuentes e intensivas de fisioterapia), antibióticos intravenosos a altas dosis durante períodos más prolongados, DNasa, broncodilatadores, corticoides, adecuado manejo nutricional y ejercicio físico controlado) y administrar oxígeno con los mismos criterios que en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Puede valorarse la indicación de la ventilación mecánica no invasiva en los pacientes con importantes desaturaciones nocturnas de oxígeno e hipercapnia. La ventilación mecánica invasiva está indicada en los pacientes con una insuficiencia respiratoria aguda potencialmente reversible, y en aquellos pacientes en lista de espera de trasplante pulmonar con un importante deterioro respiratorio<sup>45</sup>.

Los criterios de indicación de trasplante pulmonar son: a) FEV<sub>1</sub> ≤ 30% del teórico, hipoxemia y/o hipercapnia grave; b) deterioro respiratorio progresivo (aunque su FEV<sub>1</sub> sea mayor del 30% del teórico), evidenciado por un aumento de la frecuencia y duración de las exacerbaciones pulmonares graves; y c) complicaciones pulmonares con riesgo vital, como la hemoptisis masiva recurrente<sup>56</sup>.

### Terapias futuras en investigación

Los tratamientos actuales han permitido mejorar la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes con FQ. Sin embargo, ninguno de ellos cura el defecto básico de la enfermedad. Las líneas actuales de investigación están dirigidas a restablecer la función de la proteína en el pulmón, ya sea a través de la terapia génica<sup>57</sup>, de la terapia sobre la proteína o de la terapia sobre el transporte de los iones.

La terapia génica sigue en investigación. En la actualidad se está trabajando sobre el "vector ideal" con virus

modificados o liposomas. Las terapias de reparación proteica, actualmente en fases I o II de investigación, van dirigidas a la FQ. Se necesita al menos un 10% de proteína RTFQ para que ésta funcione adecuadamente<sup>58</sup>. Entre los nuevos fármacos estudiados están los chaperones, el fenilbutirato, la cyclopentyl-1,2-diproylxantine (CPX), el milrinone, etcétera<sup>59</sup>.

Fármacos como el amioide y el uridin-5'-trifosfato no han demostrado su beneficio. Los últimos fármacos que se han incorporado a la investigación son los bloqueadores de la colonización, como el dextrano, que parece inhibir la adhesión de *P. aeruginosa* a las células del tracto respiratorio; los macrólidos, por su efecto antiinflamatorio, y la terapia con ácidos grasos (docosohexanoico), por su papel en la regulación de la función de las membranas celulares<sup>60</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine iontophoresis. *Pediatrics* 1958; 23: 545-549.
- Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, Cox TK, Chakravarti A et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science* 1989; 245: 1073-1080.
- Alton EW, Currie D, Logan-Sinclair R, Warner JO, Hodson ME, Geddes DM. Nasal potential difference: a clinical diagnostic test for cystic fibrosis. *Eur Respir J* 1990; 3: 922-926.
- Rosentein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. *J Pediatr* 1998; 132: 589-599.
- Stern RC. The diagnosis of cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1997; 336: 487-491.
- Hammond KB, Turcios NL, Gibson LE. Clinical evaluation of the macrodust sweat test collection system and conductivity analyzer in the diagnosis of cystic fibrosis. *J Pediatr* 1994; 124: 255-260.
- Vázquez C, Pérez de Saracho M, Gastiasoro L, Elorz J. Reevaluación 1996 del test del sudor y encuesta sobre su utilización en hospitales españoles. *An Esp Pediatr* 1996; (Supl 77): 61-62.
- Davis PB, Drumm M, Konstan MW. Cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1229-1256.
- De Gracia J, Álvarez A, Vendrell M, Hamad I, Gallardo D, Cobos N et al. Genetic study in adult patients with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 1998; 12 (Supl 28): 347-348.
- Estivill X. Complexity in a monogenic disease. *Nature Genet* 1996; 12: 348-350.
- Lucas P, Güell R, Sobradillo V, Jiménez CA, Sangenis M, Montemayor T et al. Normativa sobre la rehabilitación respiratoria. *Arch Bronconeumol* 2000; 36: 257-274.
- Thomas J, Cook DJ, Brooks D. Chest physical therapy management of patients with cystic fibrosis. A meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 846-850.
- Boas SR. Exercise recommendations for individuals with cystic fibrosis. *Sport Med* 1997; 24: 17-37.
- Marshall BC, Samuelson W. Basic therapies in cystic fibrosis. Does standard therapy work? *Clin Chest Med* 1998; 19: 487-504.
- Varlotta L, Schidlow DW. CF lung disease: choosing an antibiotic regimen. *J Resp Dis* 1997; 18: 414-422.
- Ramsey BW. Management of pulmonary disease in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1996; 335: 179-188.
- Noone PG, Knowles MR. Standard therapy of cystic fibrosis lung disease. En: Yankaskas JR; Knowles MR, editores. *Cystic fibrosis in adults*. Filadelfia: Lippincott-Raven Publishers, 1999; 145-173.
- Acton JD, Stark JM. Management of acute exacerbations of cystic fibrosis lung disease. *Clin Pulm Med* 1999; 6: 153-164.
- Saiman L, Mehar F, Niu WW. Antibiotic susceptibility testing of multiply resistant *Pseudomonas aeruginosa* from patients with cystic fibrosis, including candidates for transplantation. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 532-537.
- Máiz L, Antelo C, Baquero F, Cobos N, Morales P, Pérez-Frías et al. Consenso sobre determinados aspectos de la patología pulmonar en pacientes con fibrosis quística. *Arch Bronconeumol* 1999; 35: 339-344.
- Mukdhopadhyay S, Singh M, Cater JJ, Ogston S, Franklin M, Oliver RE. Nebulised antipseudomonal antibiotic therapy in cystic fibrosis: a meta-analysis of benefits and risks. *Thorax* 1996; 51: 364-373.
- Campbell PW, Saimin L. Use of aerosolized antibiotics in patients with cystic fibrosis. *Chest* 1999; 116: 775-788.
- Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, Otto KL, Montgomery AB, Williams-Warren J et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1999; 340: 23-30.
- Burns JL, Van Dalfsen JM, Shawar RH, Otto KL, Garber RL, Quan JM et al. Effect of chronic intermittent administration of inhaled tobramycin on respiratory microbial flora in patients with cystic fibrosis. *J Infect Dis* 1999; 179: 1190-1196.
- Geller DE. Choosing a nebulizer for cystic fibrosis applications. *Curr Opin Pulm Med* 1997; 3: 414-419.
- Prober CG, Walson PD, Pharm D JJ, and the Committee on Infectious Disease and Committee on Drugs. Technical report: precautions regarding the use of aerosolized antibiotics. *Pediatrics* [serial online] 2000 Dec [citado 6 Dec 2000]. Disponible en: URL: <http://www.peciatrics.org>.
- Vendrell M, Gracia J. Antibioterapia inhalada. *Arch Bronconeumol* 1997; 33: 41-48.
- Johansen HK, Kovesi TA, Koch Ch, Corey M, Hoiby N, Levison H. *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cepacia* infection in cystic fibrosis patients treated in Toronto and Copenhagen. *Pediatr Pulmonol* 1998; 26: 89-96.
- Frederiksen B, Koch C, Hoiby N. Antibiotic treatment of initial colonization with *Pseudomonas aeruginosa* postpones chronic infection and prevents deterioration of pulmonary function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1997; 23: 330-335.
- Elborn JS, Prescott RJ, Stack BHR, Goodchild MC, Bates J, Pantin C et al. Elective versus symptomatic antibiotic treatment in cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas* infection of the lungs. *Thorax* 2000; 55: 355-358.
- McCaffery K, Oliver RE, Franklin M, Mukdhopadhyay S. Systematic review of antistaphylococcal antibiotic therapy in cystic fibrosis. *Thorax* 1999; 54: 380-383.
- Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, Morris EM, Nah ML, Ramsey BW et al, for the Pulmozyme Study Group. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1994; 331: 637-642.
- Shah PL, Bush A, Canny GJ, Colin AA, Fuchs HJ, Geddes DM et al. Recombinant human DNase I in cystic fibrosis patients with severe pulmonary disease: a short term, double-blind study followed by six months open-label treatment. *Eur Resp J* 1995; 8: 954-958.
- Kearney CE, Wallis CE. Deoxyribonuclease for cystic fibrosis (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software.
- Cobos N, Danes I, Gartner S, González M, Liñán S, Aranau JM. DNase use in the daily care of cystic fibrosis: who benefits from it and to what extend? Results of a cohort study of 199 patients in 13 centers. DNase National Study Group. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 176-181.
- Eigen H, Rosenstein BJ, FitzSimmons S, Schidlow DV, and the Cystic Fibrosis Foundation Prednisone Trial Group. A multicenter study of alternate-day prednisone therapy in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1995; 126: 515-523.
- Cheng K, Ashby D, Smyth R. Oral steroids for cystic fibrosis (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software.
- Nikolaizik WH, Schoni MH. Pilot study to assess the effect of inhaled corticosteroids on lung function in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1996; 128: 271-274.
- Konstan MW, Byard PJ, Hoppel CL, Davis PB. Effect of high-dose ibuprofen in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1995; 332: 848-854.
- Oermann CM, Sockrider MM, Konstan MW. The use of anti-inflammatory medications in cystic fibrosis: trends and physician attitudes. *Chest* 1999; 115: 1053-1058.
- Dezateux C, Crighton A. Oral non-steroidal anti-inflammatory drug therapy for cystic fibrosis (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software.
- Konig P, Poehler J, Barbero GJ. A placebo-controlled, double-blind trial of the long-term effects of albuterol administration in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1998; 25: 32-36.

43. Yankaskas JR, Egan TM, Mauro MA. Major complications. En: Yankaskas JR, Knowles MR, Boat TF, editores. *Cystic fibrosis in adults*. Filadelfia: Lippincott-Raven, 1999; 175-193.
44. Martínez MT. Complicaciones pulmonares no infecciosas en la fibrosis quística del adulto. *Arch Bronconeumol* 1999; 34: 400-404.
45. Prados C, Máiz L, Antelo C, Baranda F, Blázquez J, Borro JM et al. Fibrosis quística: consenso sobre el tratamiento del neumotórax y de la hemoptisis masiva y sobre las indicaciones del trasplante pulmonar. *Arch Bronconeumol* 2000; 36: 411-416.
46. Noyes BE, Orenstein DM. Treatment of pneumothorax in the era of transplantation for cystic fibrosis. *Chest* 1992; 101: 1188-1197.
47. Wakabayashi A, Brenner M, Wilson A, Tadir Y, Berns M. Thoracoscopic treatment of spontaneous pneumothorax using carbon dioxide laser. *Ann Thorac Surg* 1990; 50: 786-790.
48. Noppen M, Dhondt E, Mahler T, Malfroot A, Dab I, Vincken W. Successful management of recurrent pneumothorax in cystic fibrosis by localized apical thoracoscopic talc poudrage. *Chest* 1994; 106: 262-264.
49. Grupo de Trabajo de la SEPAR. Normativa sobre el manejo de la hemoptisis amenazante. *Arch Bronconeumol* 1997; 33: 31-40.
50. Sammut PH, Taussing LM. Complications of respiratory disease and their management. *Cystic fibrosis in adolescent and adult*. En: Simmons DH, editor. *Current Pulmonology* 1989; 10: 377-427.
51. Mastella G, Rainisio M, Harms HK, Hodson ME, Koch C, Navarro J et al, on behalf of investigators of the Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. A European epidemiological study. *Eur Respir J* 2000; 16: 464-371.
52. Patterson R, Greenberger PA, Radin RC, Roberts M. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: staging as an aid to management. *Ann Intern Med* 1982; 96: 286-291.
53. Hutcheson PS, Regent AJ, Slavin RG. Variability in immune parameters of allergic bronchopulmonary aspergillosis in patient with cystic fibrosis. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88: 390-394.
54. Nepomuceno IB, Esrig S, Moss RB. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. Role of atopy and response to itraconazole. *Chest* 1999; 115: 364-370.
55. Stevens DA, Schwartz HJ, Lee JY, Moskowitz BL, Jerome DC, Cantanzaro A et al. A randomized trial of itraconazole in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *N Engl J Med* 2000; 342: 756-762.
56. Yankaskas JR, Mallory GB, and the Consensus Committee. Lung transplantation in cystic fibrosis consensus conference statement. *Chest* 1998; 113: 217-226.
57. Wells MJ, Smith AE. Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis. *Cell* 1993; 73: 1251-1254.
58. Drumm M. What happens to  $\Delta F508$  in vivo? *J Clin Invest* 1999; 103: 1369-1370.
59. Rubenstein RC, Zeitlin PL. A pilot clinical trial of sodium 4-phenylbutyrate (buphenyl) in  $\Delta F508$ -homozygous cystic fibrosis patients: evidence of restoration of nasal epithelial CFTR function. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 484-490.
60. Freedman SD, Katz MH, Parker EM, Laposata M, Urman MY, Álvarez JG. A membrane lipid imbalance plays a role in the phenotypic expression of cystic fibrosis in cfr mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 13995-14000.