

Diagnóstico y tratamiento de la exacerbación infecciosa en la fibrosis quística

A. Escribano Montaner

Unidad de Neumología Infantil. Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Valencia.
Departamento POG. Universidad de Valencia.

Introducción

La fibrosis quística (FQ) es un trastorno multisistémico causado por mutaciones en el gen CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*), localizado en el cromosoma 7¹. Su morbilidad y mortalidad dependen de la afectación pulmonar² y ésta, a su vez, es el resultado de un complejo proceso fisiopatológico en el que la secreción mucosa anormal favorece la infección crónica y la inflamación bronquial que, al perpetuarse y potenciarse entre sí, provocan irremediablemente un daño en las vías aéreas y en el parénquima, y conducen finalmente al fallo respiratorio³.

El tratamiento de la enfermedad pulmonar en la FQ está sufriendo una rápida evolución. Hasta hace unos años la mayor parte de los tratamientos prescritos se basaban en la experiencia de médicos al cuidado de un gran número de pacientes con FQ, siendo muy pocos respaldados por controles clínicos rigurosos. Afortunadamente, en los últimos 15 años esta situación ha cambiado. Múltiples ensayos clínicos, bien controlados, han evaluado muchas facetas de la enfermedad y al mejorar la comprensión de su fisiopatología, han favorecido el desarrollo de nuevas terapias. Indudablemente estos avances son responsables en gran medida de la mejoría observada en la supervivencia de estos pacientes^{4,6}.

Uno de los aspectos de mayor interés en el control rutinario de estos enfermos es el tratamiento de la infección endobronquial y de sus exacerbaciones. Por ello, en este artículo se pretende analizar el estado actual de la cuestión intentando, a ser posible, establecer las pautas más adecuadas para su tratamiento.

¿A qué llamamos exacerbación?

El diagnóstico de una exacerbación infecciosa no es siempre fácil. La última normativa sobre el manejo de la fibrosis quística⁷ considera como tal “cualquier cam-

bio en los signos y síntomas respiratorios habituales de un paciente que precisen tratamiento”. Esta definición tan ambigua explica que, durante estos últimos años, se hayan utilizado distintos criterios diagnósticos para poder adoptar actitudes terapéuticas. En la tabla I se hace una recopilación de todos ellos, incluyendo síntomas clínicos, hallazgos físicos, deterioro de la función pulmonar o de la saturación de O₂ y alteraciones en la radiografía de tórax^{2,4,5-9}. Se admite que la presencia de tres o más de estos cambios servirían para diagnosticar una exacerbación².

TABLA I
Criterios diagnósticos de la exacerbación pulmonar en la fibrosis quística^{2,4,5}

Clínicos
Incremento de la frecuencia e intensidad de la tos
Aumento de la producción de esputo o cambios de sus características
Aparición o incremento de disnea
Disminución o pérdida de la tolerancia al ejercicio
Presencia de fiebre (> 38 °C durante al menos 4 h en un período de 24 h) en más de una ocasión en la semana previa
Pérdida de peso (≥ 1 kg o 5% del peso corporal) con anorexia y disminución de la ingesta
Absentismo laboral o escolar (por enfermedad) en la semana previa
Nuevos signos patológicos en la exploración pulmonar o empeoramiento de los ya existentes
Espirométricos
Reducción ≥ 10% del FEV ₁ basal de los últimos 3 meses*
Empeoramiento del patrón obstructivo pulmonar
Radiográficos
Aparición de imágenes de condensación alveolar en la radiografía de tórax*
Empeoramiento de los escores radiográficos (Chrispin-Norman, Brasfield)
Analíticos
Disminución ≥ 10% de la SaO ₂ basal (por gasometría) de los últimos 3 meses*
Microbiológicos
Aislamiento de un patógeno no detectado previamente en esputo*
Aumento significativo de colonias de un patógeno aislado de forma habitual en esputo

*Signos especialmente significativos. Modificada por el Grupo de Trabajo Fibrosis Quística (Sociedad Española de Neumología Pediátrica)⁹.

Correspondencia: Dra. A. Escribano Montaner.
Santa Teresa, 8, 2.ª. 46110 Godella. Valencia.

Recibido: 11-1-2000; aceptado para su publicación: 18-1-2000.

(Arch Bronconeumol 2000; 36: 525-532)

La valoración de su gravedad también es imprecisa ya que depende, en gran parte, del grado de afectación pulmonar previa del paciente. Pequeñas recaídas infecciosas pueden descompensar llamativamente a un paciente con enfermedad pulmonar avanzada, mientras que infecciones importantes pueden afectar escasamente a otro con una enfermedad inicial. En general, la exacerbación se considera leve, moderada o grave en función de la ausencia, o no, de afectación del estado general, de disnea a mínimos esfuerzos o de ortopnea, o de hipoxemia respirando aire ambiental⁹.

Pautas de actuación

Toda exacerbación grave exige *tratamiento hospitalario*, a ser posible en una sala general fuera de cuidados intensivos, y a cargo del equipo habitual de la unidad de FQ que conoce y atiende al paciente ambulatoriamente. El *tratamiento domiciliario* que ha demostrado ser útil en las exacerbaciones leves o moderadas no estaría indicado en estos casos dado que el paciente requiere no sólo terapia agresiva sino una monitorización exhaustiva de su respuesta, con controles analíticos y nutricionales imposibles de plantear fuera del hospital.

La decisión de iniciar tratamiento domiciliario en un paciente FQ con exacerbación pulmonar debería basarse en unos criterios que permitieran asegurar el éxito terapéutico. Hasta este momento contamos con pocos factores predictivos suficientemente avalados, pero si seguimos las recomendaciones propuestas por un panel de expertos en la Guía de Consenso para el Manejo Clínico de la FQ¹⁰, para que un paciente pueda recibir tratamiento en su domicilio debe estar clínicamente estable, sin enfermedades comórbidas que puedan complicar el proceso, requerir unas medidas de soporte y monitorización mínimas, tener una función renal normal, una vía de acceso venoso seguro, unos niveles aceptables de aminoglucósidos a las dosis habitualmente utilizadas y debe haber recibido previamente el antibiótico parenteral prescrito sin efectos secundarios, unos valores aceptables de aminoglucósidos a las dosis habitualmente utilizadas y una función renal normal.

Los resultados clínicos y psicológicos obtenidos al comparar a los pacientes hospitalizados con los tratados en su casa son escasos y contradictorios, lo que explica las diferentes actitudes adoptadas por los distintos centros de FQ ante esta cuestión². Si tomamos como ejemplo uno de los estudios más ampliamente citado en la bibliografía como paradigma de la similitud existente entre estos tipos de tratamiento¹¹, podemos comprobar que sí existen diferencias a favor de los hospitalizados, tanto en la función pulmonar (incremento del 38,8% del FEV₁ frente al 15,4%), como en los intervalos libres de tratamiento antibiótico (7 frente a 4 meses). En un estudio prospectivo europeo¹², cuidadosamente planteado, los resultados clínicos obtenidos, medidos por cambios en el peso corporal, tests de ejercicio, peso del esputo, pulsioximetría, FVC y FEV₁, fueron, sin embargo, estadísticamente similares. Los dos grupos no diferían respecto a la duración del tratamiento y el tiempo transcurrido hasta

la siguiente exacerbación pulmonar, pero el coste del tratamiento domiciliario fue considerablemente menor. Otro estudio más reciente en los EE.UU.¹³ llega a conclusiones distintas, ya que encuentra que los pacientes hospitalizados tenían una recuperación más significativa del FVC, FEV₁ y FEF 25-75%, mientras que los tratados en casa requerían cursos más largos y frecuentes de antibióticos parenterales en las reagudizaciones lo que se traducía en un incremento individual del gasto sanitario de un 30%.

Principios del tratamiento

El tratamiento se asienta sobre tres pilares básicos: antibioterapia, fisioterapia y nutrición, a los que se deben sumar, según los casos, una adecuada asistencia respiratoria con oxigenoterapia y probablemente ventilación asistida.

Antibioterapia

Aunque el tratamiento convencional de la exacerbación infecciosa aguda incluye la utilización de antibióticos por vía intravenosa, existen muy pocos trabajos aleatorizados, controlados con placebo, que evalúen su verdadero papel de ella. En 1987, un artículo publicado por Gold et al¹⁴ fue tan llamativo que mereció un comentario editorial de Wood, en la misma revista¹⁵. En él, tras comparar los resultados obtenidos con ceftazidima intravenosa frente a broncodilatadores, fisioterapia agresiva y placebo, en adolescentes con FQ con exacerbaciones de carácter moderado-grave, concluía que los antibióticos no eran esenciales en el control de estos enfermos. A pesar de ello, el ensayo definitivo que decidió su utilización fue el de Regelmann et al¹⁶. En él se comparaba la combinación de ticarcilina y tobramicina frente a placebo, demostrando que los antibióticos conseguían superar llamativamente, en un 31%, el incremento inicial del FEV₁ logrado con la fisioterapia y los broncodilatadores, con una correlación significativa entre el grado de mejoría de la función pulmonar y el grado de reducción de *Pseudomonas aeruginosa* y de la densidad bacteriana total en el esputo. En vista de estos resultados podría proponerse este régimen terapéutico, u otro similar, como el "patrón oro" de tratamiento para los pacientes con FQ con exacerbación infecciosa pulmonar, infectados previamente por *P. aeruginosa*^{4,17}.

Tipo de antibiótico

Siempre que sea posible, los antibióticos deberían ser elegidos en función de los microorganismos detectados en el esputo y de su sensibilidad. Los resultados de los cultivos de muestras de exudado faríngeo obtenidas en niños de corta edad, que no saben expectorar, son menos sensibles que las de vía inferior, pero su especificidad para *P. aeruginosa* es buena¹⁸. El lavado broncoalveolar debería plantearse en niños pequeños, con exacerbación grave, que no responden a una adecuada cobertura antibiótica, o en pacientes con enfermedad pulmonar avanzada^{2,4}.

TABLA II
Antimicrobianos administrados por vía inhalatoria

Tipo de antibiótico	Concentración de la solución	Dosis
Gentamicina/tobramicina	80-100 mg/2 ml vial	1-2 viales, 2-3 veces/día (NCH)
Amikacina	600 mg/30 ml	2-3 veces/día (NU)
TOBI (tobramicina aerosolizada)	50 mg/ml	50 mg, 2-3 veces/día
Colistina	300 mg en 5 ml	1 ampolla, 2 veces/día (NCH)
Ceftazidima	150 mg en 2 ml de diluyente	75 mg, 2-3 veces/día (NCH)
Penicilinas antiestafilocóccicas*	1 g en 3 ml de diluyente	1 g, 3 veces/día
Anfotericina B	1 g en 3 ml de diluyente	1 g, 3-4 veces/día
	2 mg/ml	50 mg, 3-4 veces/día
Antimicrobianos no probados por vía inhalatoria		
Aztreonam		
Trimetoprima. Sulfametoxazol		
Vancomicina		
Antimicrobianos con obstáculos teóricos para ser administrados en aerosol		
Cloramfenicol		
Riesgo de anemia aplásica en familiares expuestos. Buena penetración en todas las áreas cuando se administra sistémicamente		
Imipenem-cilastina		
La cilastina puede incrementar la duración de acción del imipenem y prevenir su toxicidad. Si la cilastina se destruye en la aerosolización y se absorbe el imipenem, existe riesgo de toxicidad		
Ciprofloxacino		
La aerosolización parece factible, pero su potencial broncoespasticidad y su olor pueden impedir su uso		

NCH: nebulizador "a chorro"; NU: nebulizador ultrasónico.

*Teóricamente incrementan el riesgo de sensibilización a fármacos aplicados en las mucosas.

El estudio de sensibilidad requiere el estudio de colonias únicas, distintas morfológicamente entre sí, pero dado que los pacientes con FQ pueden ser portadores de múltiples morfotipos, la valoración de una colonia aislada no siempre es el reflejo del medio microbiológico pulmonar¹⁹. Además, la precisión de los sistemas automatizados de susceptibilidad que se emplean habitualmente no ha sido valorada para *P. aeruginosa* mucoide, que es el patógeno habitual en el 80% de los pacientes con enfermedad pulmonar avanzada, ni se efectúan de forma rutinaria estudios de sinergismo antibiótico frente a cepas multirresistentes para decidir cuál sería la combinación antibiótica más eficaz¹⁹. Por eso, otro aspecto a tener en cuenta en la elección de un antibiótico es la respuesta mostrada en otras ocasiones por el paciente frente al tratamiento escogido, independiente de la sensibilidad observada *in vitro*⁸.

Vía de administración

La vía intravenosa es la forma de administración habitualmente utilizada como tratamiento agresivo en una reagudización infecciosa pulmonar, ya que logra mayores valores sanguíneos del antibiótico. Sin embargo, a pesar de la carencia de publicaciones al respecto, la *vía inhalada* se ha empleado empíricamente durante las exacerbaciones pulmonares². Con ella se intenta que el antibiótico alcance, en el lugar de la infección, valores superiores a la concentración inhibitoria mínima del patógeno, con menores efectos secundarios. No obstante, frente a estas ventajas hay que advertir que el fármaco sólo se deposita en las áreas del tracto respiratorio inferior adecuadamente ventiladas, y dado que en la FQ, particularmente durante las exacerbaciones, existe una obstrucción bronquial y trastornos de la ventilación, la viabilidad y

eficacia clínica de los antibióticos inhalados va a verse limitada. Por último, algunos médicos utilizan la combinación de antibioterapia intravenosa e inhalada, intentando incrementar al máximo los niveles del fármaco en el lugar de la infección. En la tabla II se resumen los fármacos que pueden ser administrados por vía inhalada^{2,8}.

Terapia combinada frente a monoterapia

Para pacientes infectados por *P. aeruginosa* el régimen antibiótico habitual consiste en la asociación, por vía intravenosa, de un betalactámico y un aminoglucósido, o de una fluorquinolona y un betalactámico¹⁷. Sin embargo, deberíamos preguntarnos qué ventajas ofrece la terapia combinada frente a la monoterapia. Los estudios comparativos que tratan de resolver esta cuestión llegan a la conclusión de que ambas son equivalentes²⁰⁻²². Aun así, el número de pacientes incluidos en ellos es bastante pequeño para detectar diferencias significativas. Por ello, el Comité de Consenso para el Tratamiento de la FQ, en la normativa publicada en 1997¹⁰, decidió recomendar la asociación de antibióticos para el tratamiento de las exacerbaciones. De hecho, se ha demostrado que determinadas combinaciones de antibióticos son sinérgicas *in vitro* frente a cepas de *P. aeruginosa* multirresistentes, y concretamente frente a *Burkholderia cepacia*: ciprofloxacino y piperacilina, tobramicina y piperacilina, y trimetoprima y ceftazidima²³. Queda claro, sin embargo, que las fluorquinolonas por vía oral, tan efectivas en las exacerbaciones leves, no están indicadas en las graves²⁴ y que ciclos repetidos de ciprofloxacino en un mismo paciente deberían alertar al médico sobre la necesidad de administrar tratamiento parenteral⁵.

Dosificación de los antibióticos

La farmacocinética de muchos antibióticos difiere en los pacientes con FQ respecto a los no afectados por esta enfermedad²⁵. En ellos, el aclaramiento corporal y el volumen de distribución de muchos fármacos hidrofílicos, como penicilinas, aminoglucósidos y cefalosporinas, están incrementados, por lo que tanto su vida media como las concentraciones alcanzadas en sangre y en esputo son menores²⁶. Si a esto sumamos el antagonismo biológico que supone la alta carga iónica, el bajo pH y la probable presencia de sustancias inhibitoras en las secreciones respiratorias²⁷, se entiende que sea necesario incrementar la dosis de antibióticos y reducir sus intervalos de administración^{8,28}.

La utilización de aminoglucósidos a altas dosis aumenta el riesgo de ototoxicidad y nefrotoxicidad, lo que obliga a una monitorización cuidadosa de sus concentraciones séricas, tanto del valor pico (obtenido a los 30 min de la infusión de la tercera dosis), como del valor valle (extraído en el momento previo a la administración de la cuarta dosis), considerando como valores óptimos los que se mantienen entre 8 y 12 µg/ml para el pico y los inferiores a 2 µg/ml para el valle. A esta monitorización, repetida semanalmente, se deben sumar un urianálisis y un control de la urea y creatinina, así como una audiometría, cuando se superan los 42 días de tratamiento o cuando se han recibido múltiples ciclos antibióticos². En las tablas III y IV se exponen los antibióticos comúnmente utilizados con sus dosis^{2,4,9,17,28}.

Pautas alternativas

Para intentar minimizar los efectos de esta alta dosificación se han planteado diversas alternativas. Una de ellas, denominada terapia consolidada con aminoglucósidos, consiste en utilizar la dosis total del antibiótico que se administraría diariamente según la pauta convencional, de una sola vez. Con ello se consiguen alcanzar altas concentraciones pico bactericidas, manteniendo muy bajos los valores valle, que son los que se relacionan con la ototoxicidad. La experiencia con este tipo de terapia en pacientes con FQ es bastante limitada. Wood et al²⁹, por ejemplo, consiguen elevar las concentraciones pico desde 10 a 16 mg/l, distribuyendo las 3 dosis que utilizaba previamente en sólo dos al día, sin observar ningún efecto secundario. Bates et al³⁰, con una dosis única diaria de tobramicina, entre 7-12 mg/kg, logran alcanzar picos séricos entre 40-64 mg/l, también sin efectos secundarios, lo que supone superar ocho veces las concentraciones inhibitorias mínimas de los microorganismos testados, y cinco veces las concentraciones que se obtenían fraccionando varias dosis el antibiótico. Lo mismo hace Vic et al³¹ en niños con exacerbación aguda, comparando los efectos de una sola dosis diaria de tobramicina frente a las 3 habituales. Utilizan tobramicina (15 mg/kg), junto a ceftazidima (200 mg/kg, en 3 dosis), durante 14 días, consiguiendo aumentar de dos a tres veces las concentraciones de aminoglucósido en el esputo, tres veces los valores pico en sangre y con ello el efecto postantibiótico sobre las bacterias gramne-

TABLA III
Antibióticos anti-*Pseudomonas*^{2,9,28}

Antibiótico	Dosis
Ticarciclina	Niños: 300 mg/kg/día, en 4 dosis Adultos: 15-20 g/día, en 3-4 dosis
Azlocilina	Niños: 225-300 mg/kg/día, en 3 dosis Adultos: 15 g/día, en 3 dosis
Ceftazidima	Niños: 150-200 mg/kg/día, en 3 dosis Adultos: 6 g/día, en 3 dosis
Aztreonam	Niños: 150-200 mg/kg/día, en 3-4 dosis Adultos: 6-8 g/día, en 3-4 dosis
Imipenem + cilastina	Niños: < 40 kg: hasta 60 mg/kg/día en 3-4 dosis Niños: > 40 kg: dosis de adulto Adultos: 1-2 g/día, en 3-4 dosis
Gentamicina	5 mg/kg/día, en 3 dosis
Amikacina	Niños: 30 mg/kg/día, en 3 dosis Adultos: 15 g/kg/día, en 2-3 dosis
Tobramicina	5-9 mg/kg/día, en 3 dosis
Ciprofloxacino	Vía oral = 40 mg/kg/día, en 2 dosis (máx. 2 g/día) Vía i.v. = 30 mg/kg/día, en 3 dosis (máx. 1,2 g/día)

TABLA IV
Otros antibióticos (anti-*H. influenzae*) y *S. aureus*^{2,9,28}

Amoxicilina-ácido clavulánico	Vía i.v. = Niños: 35-50 mg/kg/día Adultos: 1-2 g/ 6 h Vía oral = Niños: 30-50 mg/kg/día, en 3-4 dosis (máximo: 2 kg/día) Adultos: 500-875 mg/ 8 h
Eritromicina	Vía i.v. = Niños: 30-50 mg/kg/día, en 3-4 dosis (máximo: 2 kg/día) Adultos: 500-1.000 mg/6 h Vía oral = Niños: 30-50 mg/kg/día Adultos: 500-1.000 mg/ 6 h
Trimetoprima-sulfametoxazol	Niños: 6-10 mg/kg/día (TMP), en 4 dosis, v.o.
Cefuroxima-axetilo	Niños: 15-30 mg/kg/día, en 2 dosis Adultos: 500-1.000 mg/12 h
Cefuroxima	Niños: 100-200 mg/kg/día, en 3 dosis Adultos: 750-1.500 mg/6-8 h
Ceftriaxona	Niños: 50-100 mg/kg/día Adultos: 1-2 g/día
Teicoplanina	Niños: 6-20 mg/kg/día Adultos: 400 mg/12-24 h
Vancomicina	Niños: 30-60 mg/kg/día, en 4 dosis Adultos: 1 g/12 h

gativas, reduciendo sensiblemente las concentraciones valle, y con ellas los efectos ototóxicos.

Otra de las alternativas propugnadas para el tratamiento de *P. aeruginosa* multirresistente es la utilización de colistina por vía intravenosa. Se trata de un fármaco frente al que este patógeno apenas muestra resistencia, utilizado habitualmente por vía inhalatoria pero no por vía parenteral, debido a los efectos tóxicos descritos en los años setenta, en pacientes gravemente enfermos que habían sido sometidos a altísimas dosis del mismo (hasta 26 MU). Recientemente, sin embargo, al menos dos publicaciones han propugnado su uso en exacerbaciones por *P. aeruginosa* multirresistente en la FQ.

Conway et al³² exponen sus resultados en 563 pacientes adultos, a los que se aplican tratamiento único o dual, a dosis de 2 MU durante ciclos de 12 días, com-

probando una buena respuesta clínica y funcional (incrementos del FEV₁ y FVC), sin efectos adversos importantes.

Ledson et al³³ comunican su experiencia a lo largo de 4 años, en 52 pacientes adultos, sometidos a cursos repetidos de una duración media de 14 días, a las mismas dosis utilizadas por Conway, y asociada a 1 o 2 antibióticos. En todos se aprecia mejoría de la función pulmonar, sin efectos nefrotóxicos, con tan sólo algunos efectos neurológicos (temblores, entumecimiento o debilidad muscular) leves y pasajeros.

Duración del tratamiento

La decisión de mantener más o menos tiempo la anti-bioterapia suele apoyarse en el grado de recuperación de la función pulmonar (FP), en la disminución de la carga bacteriana en el esputo o en la mejoría de los escores clínicos. Aunque, habitualmente, para lograr estos objetivos se precisan cursos de 14 a 21 días, marcar una duración estándar puede no ser apropiada para todos los pacientes. Lo ideal sería mantener el tratamiento hasta que la FP retornase al valor previo o alcanzara un nuevo *plateau*. Según este planteamiento, dos estudios pueden ayudarnos a tomar una decisión:

– Rosemberg et al³⁴ establecen que la respuesta observada en la FP, a la semana de iniciar el tratamiento de una exacerbación, permite predecir su evolución posterior y decidir por ello la sustitución o no del tratamiento instaurado.

– Cahen et al³⁵, por su parte, llegan a la conclusión que títulos bactericidas en suero iguales o superiores a 1:128 en adultos y de 1:64 en niños, obtenidos el cuarto día del tratamiento, se correlacionan bien con el éxito terapéutico.

Otras opciones terapéuticas

En los pacientes con FQ colonizados por *P. aeruginosa* existen altos valores de anticuerpos anti-*P. aeruginosa*, pero su papel en la fagocitación y destrucción de este patógeno por los neutrófilos y por los macrófagos alveolares es muy pobre. Por ello, varios estudios han evaluado el papel de la inmunomodulación como complemento de la anti-bioterapia en las exacerbaciones, mediante la utilización de inmunoglobulina intravenosa convencional o de IgG hiperinmune frente a *P. aeruginosa*, observando con cualquiera de ellas algunos beneficios sobreañadidos, sin efectos adversos. Como ejemplo de la primera opción, el ensayo de Winnie et al³⁶ utiliza IgG intravenosa frente a placebo, a dosis de 100 mg/kg/día, durante 3 días, y comprueba que los tratados con inmunoglobulina experimentan una mayor recuperación de los valores espirométricos respecto a los que recibían placebo, sin ninguna otra repercusión clínica. La IgG hiperinmune frente a *P. aeruginosa* se ha utilizado en una sola dosis de 500 mg/kg, por vía intravenosa, en pacientes adultos colonizados por *P. aeruginosa* multirresistente, con enfermedad pulmonar avanzada y durante una exacerbación grave, sin desarrollar

efectos clínicos o inmunológicos adversos y con un beneficio similar al logrado con la IgG convencional³⁷. Hacen falta sin embargo más estudios que permitan definir cuál sería el régimen terapéutico adecuado, y averiguar la magnitud, duración y mecanismo del efecto logrado³⁷.

Aclaramiento mucociliar

Fisioterapia

El segundo gran pilar del tratamiento es la fisioterapia. Dado que existe una absoluta unanimidad en su aplicación intensiva durante las exacerbaciones^{14,16}, con un mínimo de 3 a 4 sesiones diarias², sería interesante analizar cuál sería el método o métodos más eficaces a utilizar en estas situaciones.

Las técnicas mecánicas habitualmente usadas para eliminar secreciones de las vías aéreas y aumentar su aclaramiento incluyen la percusión torácica externa, manual o mecánica (de alta frecuencia), con drenaje postural; la presión espiratoria positiva oscilatoria o estática (PEP); los ejercicios respiratorios controlados y el ejercicio físico. Los agentes mucolíticos o broncodilatadores son a menudo suplementos útiles de este tratamiento mecánico. Todos los ensayos planteados para evaluar cada una de estas técnicas han probado individualmente su efectividad para mejorar el aclaramiento mucociliar, sin que ninguna haya demostrado su superioridad respecto a la de otras³⁸⁻⁴⁰. En general, tratándose de pacientes exhaustos y gravemente afectados, la única diferencia respecto a las pautas aplicadas a pacientes en situación estable sería que, durante las exacerbaciones, la fisioterapia debería ser pasiva, intensa y en sesiones repetidas de, al menos, 30 min de duración.

Broncodilatadores

Los broncodilatadores son frecuentemente usados para vencer la obstrucción de la vía aérea ya que disminuyen la hiperrespuesta bronquial y estimulan el aclaramiento mucociliar. El beneficio que puede aportar la combinación de bromuro de ipratropio y beta-2 agonistas no ha sido suficientemente aclarado². A pesar de ello, la obstrucción bronquial en la FQ es multifactorial y reversible parcialmente, ya que la inflamación de la vía aérea se asocia a la infección endobronquial y al daño estructural subyacente⁴. Junto a ello, se ha comprobado que, en algunos pacientes, la terapia broncodilatadora puede deteriorar todavía más la función pulmonar debido a la inestabilidad y colapso de sus dañadas vías aéreas⁴¹; por eso, es recomendable realizar una prueba broncodilatadora antes de someterlos a este tratamiento.

Dnasa humana recombinante aerosolizada

La efectividad de este fármaco en las reagudizaciones infecciosas de la FQ ha sido evaluada en un estudio multicéntrico controlado con placebo, llevado a cabo en 11 centros de los EE.UU., dedicados a la atención de

pacientes con esta enfermedad. En él, 80 enfermos mayores de 5 años de edad, fueron aleatorizados para recibir 2,5 mg de dornasa-alfa, dos veces al día, o placebo, junto al tratamiento convencional de las exacerbaciones. Transcurridos 14 días, los autores no encontraron ninguna diferencia significativa entre ambos grupos, aunque especularon que las dosis utilizadas podrían haber sido insuficientes⁴².

Nutrición

Los pacientes con FQ tienen mayor riesgo de malnutrición como consecuencia de la maldigestión y malabsorción secundaria a la deficiente producción de enzimas pancreáticas. Los déficit energéticos también resultan del incremento en el consumo de oxígeno y del gasto energético en reposo y contribuyen a empeorar la enfermedad pulmonar⁴³, haciendo más difícil la recuperación de las exacerbaciones. El estado nutricional del paciente puede ser valorado por los cambios agudos en el peso y por la determinación del porcentaje del peso corporal ideal respecto a la altura (porcentaje PCI/talla). Porcentajes por debajo del 80% corresponderían a pacientes gravemente malnutridos⁴⁴.

El propósito de la suplementación nutritiva durante la exacerbación pulmonar es la provisión de las calorías adecuadas para ayudar a mantener la inmunocompetencia, promover el crecimiento y desarrollo óptimo y prevenir las deficiencias específicas (hipomagnesemia, o déficit de vitamina A o E)². En estos casos, la gravedad de la enfermedad pulmonar y del déficit energético son los que van a decidir el tipo de intervención nutricional, aunque en general se recomienda incrementar hasta un 140-200% las necesidades calóricas que se requerirán en función del peso, edad y sexo^{2,5}. Se ha podido constatar un incremento significativo de la síntesis proteica, de la retención nitrogenada y del peso de los pacientes que reciben este tipo de terapia respecto a los que no la reciben⁴⁵.

En pacientes levemente malnutridos (peso entre el 80-84% PCI/talla), la corrección de los déficit malnutritivos puede llevarse a cabo utilizando suplementos orales de fórmulas hipercalóricas apropiadas a su edad, polímeros de glucosa, o alimentos ricos en grasas. La alimentación enteral debería considerarse cuando el peso del paciente cae por debajo del 85% PCI/talla o cuando no se recupera a pesar de una adecuada suplementación oral. En estos casos, un déficit nutricional agudo se podría corregir en varias semanas, con aportes nutritivos nocturnos de fórmulas hipercalóricas a través de una sonda nasogástrica; sin embargo, en pacientes con malnutrición significativa que requieren suplementación nutricional prolongada, sería más apropiado utilizar un tubo o botón de yeyunostomía o gastrostomía. La alimentación a través de tubos nasoduodenales o de una yeyunostomía puede ser requerida en pacientes con reflujo gastroesofágico importante que no responden a la medicación. En cualquier caso, las enzimas pancreáticas deben ser ajustadas a los cambios en el consumo calórico y graso, y se debería evitar en lo posible hacer coincidir la alimentación enteral con la fisioterapia ya

que se podrían producir vómitos por la tos². La alimentación parenteral total puede estar indicada en enfermos con malnutrición moderada o grave que no responden o que toleran mal la alimentación enteral. La fórmula a utilizar debe ser hiperproteica con una relativamente baja concentración de glucosa, y debe suplementarse diariamente con lípidos. Sin embargo, si este tipo de alimentación se prolonga existe el riesgo de infección o de toxicidad hepática por lo que no es una opción ideal a largo plazo⁴⁶.

Asistencia respiratoria

Los pacientes con exacerbación pulmonar y enfermedad pulmonar moderada o grave experimentan con frecuencia síntomas de disnea e hipoxemia que obligan al uso de oxígeno. Con la oxigenoterapia se trata de²⁸:

- Prevenir las complicaciones derivadas de la hipoxemia (hipertensión pulmonar con fallo cardíaco derecho).
- Aliviar la disnea.
- Facilitar la tolerancia del ejercicio y de las maniobras de fisioterapia respiratoria.
- Compensar los incrementos en los requerimientos de O₂ y en la capacidad ventilatoria durante las comidas.
- Paliar otros síntomas relacionados con la hipoxemia (cefaleas).

La cantidad de O₂ suministrada para lograr el primer objetivo debe permitir alcanzar una PaO₂ de, al menos, 50 mmHg (preferiblemente > 60 mmHg), que equivalen respectivamente a saturaciones del 89 y el 93% por pulsioximetría². Estudios pulsioximétricos nocturnos pueden ser útiles para detectar la presencia de hipoxemias durante la noche.

Ventilación asistida

La utilización de intubación y ventilación mecánica es habitualmente rechazada en los pacientes con FQ y fallo respiratorio agudo, a no ser que se prevea claramente la reversibilidad del proceso. En algunos centros es considerada como contraindicación para el trasplante pulmonar, ya que se identifica como un factor independiente de riesgo de muerte en el año posterior al mismo⁴⁷. A pesar de ello, algunas publicaciones que comienzan a exponer su experiencia en trasplantes de enfermos mecánicamente ventilados sugieren una morbilidad y mortalidad a corto plazo comparables a las de los pacientes no ventilados, aunque el período para la extubación tras el trasplante pueda ser más prolongado⁴⁷⁻⁴⁹. Del mismo modo, los resultados no son tan deprimentes en los niños pequeños y en los lactantes por una situación basal previa casi normal o normal⁵⁰.

Una alternativa a la ventilación mecánica que comienza a ser utilizada en los últimos años es la ventilación no invasiva con presión positiva (VNIPP), que ha sido aplicada con éxito para estabilizar el curso de pacientes con FQ y fallo respiratorio hipercápnico como paso previo al trasplante pulmonar^{51,52}. Así, Piper et al⁵¹ aplicando esta técnica a 4 pacientes consiguieron en tres de ellos una clara mejoría de los gases arteriales y de

los valores espirométricos durante los 18 meses posteriores, y en el otro servir de puente para un trasplante pulmonar que se llevó a cabo 2 meses después. Hodson et al consiguen resultados similares en 6 pacientes en lista de espera para trasplante pulmonar. Utilizan VNIPP durante períodos de 3-36 días, manteniendo con éxito a cinco de ellos hasta el trasplante⁵².

Aunque su uso es a veces limitado por la intolerancia del paciente y la dificultad para mantener un adecuado aclaramiento de la vía aérea, con este tipo de ventilación se reduce el esfuerzo inspiratorio espontáneo del enfermo, el gasto energético muscular y el trabajo respiratorio; se evita, además, el ingreso del paciente en la UCI, su sedación e inmovilización, permitiéndole también comer y beber. Sin embargo, al tratarse de un medio paliativo del fallo cardiorrespiratorio a corto plazo, la técnica no puede ser usada indefinidamente, por lo que no estaría aconsejada en los pacientes que no fueran a ser trasplantados⁵³.

Durante las exacerbaciones agudas, la ventilación nasal permite incrementar las concentraciones del oxígeno inspirado sin empeorar la retención de CO₂⁵⁴. En España, Martínez Carrasco et al⁵⁵ han comunicado recientemente su experiencia en 12 pacientes con FQ en los que utilizaron ventilación nasal, con presión positiva continua o intermitente, en estadios de descompensación aguda de su insuficiencia respiratoria crónica o como puente para el trasplante pulmonar. Concluyen que este tipo de terapia es útil dado que en 3 pacientes se pudo efectuar el trasplante con éxito, cinco superaron el fallo respiratorio pudiéndoles retirar la ventilación, estando tres de ellos en lista de espera para trasplante, a uno se le pudo practicar una neumonectomía por atelectasia persistente y sólo tres fallecieron.

BIBLIOGRAFÍA

- Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B, Drumm ML, Melber G, Dean M et al. Identification of cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science* 1989; 245: 1059-1065.
- Acton JD, Stark JM. Management of acute exacerbations of cystic fibrosis lung disease. *Clin Pulm Med* 1999; 6: 153-164.
- Marsall BC. Pathophysiology of pulmonary disease in cystic fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med* 1994; 15: 364-374.
- Ramsey BW. Management of pulmonary disease in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1996; 335: 179-188.
- Marshall BC, Samuelson W. Basic therapies in cystic fibrosis. Does standard therapy work? *Clin Chest Med* 1998; 19: 487-504.
- Davis PB, Drumm M, Konstan MW. Cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1229-1256.
- Hill CM, editor. Practical guidelines for cystic fibrosis care. Londres: Churchill Livingstone, 1998.
- Eisenberg JD. Antibiotic use in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 1996; 2: 439-446.
- Grupo de trabajo "Fibrosis Quística" (Sociedad Española de Neumología Pediátrica). Protocolo de diagnóstico y seguimiento de los enfermos con fibrosis quística. *An Exp Pediatr* 1999; 50: 625-634.
- Clinical Practice Guidelines for Cystic Fibrosis. Treatment of pulmonary exacerbation of cystic fibrosis. Bethesda, MD: CF Foundation, 1997; 27-29.
- Donati MA, Guenette G, Auervach H. Prospective controlled study of home and hospital therapy of cystic fibrosis pulmonary disease. *J Pediatr* 1987; 111: 28-33.
- Wolter JM, Bowler SD, Nolan PJ, McCormack JG. Home intravenous therapy in cystic fibrosis: a prospective randomized trial examining clinical, quality of life, and cost aspects. *Eur Respir J* 1997; 10: 896-900.
- Bosworth DJ, Nielson DW. Effectiveness of home versus hospital care in the routine treatment of cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1997; 24: 42-47.
- Gold R, Carpenter S, Heurter H, Corey M, Levinson H. Randomized trial of ceftazidime versus placebo in the management of acute exacerbations in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1987; 111: 907-913.
- Wood RE. What is a "pulmonary exacerbation" in cystic fibrosis? *J Pediatr* 1987; 111: 841-842.
- Regelmann WE, Elliott GR, Warwick WJ, Clawson CC. Reduction of sputum *Pseudomonas aeruginosa* density by antibiotics improves lung function in cystic fibrosis more than do bronchodilators and chest physiotherapy alone. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 914-921.
- Turpin SV, Knowles MR. Treatment of pulmonary disease in patients with cystic fibrosis. En: Davis PB, editor. *Cystic Fibrosis. Vol. 64 Lung biology in health and disease*. Nueva York: Marcel Dekker, Inc., 1993; 277-344.
- Ramsey BW, Wentz KR, Smith AL, Richardson M, Williams-Warren P, Hedges DL et al. Predictive value of oropharyngeal cultures for identifying lower airway bacteria in cystic fibrosis patients. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 331-337.
- Saiman L, Niu W, Prince A, Neu H. A referral center to study multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Pediatr Pulmonol* 1991 (Supl 6): 279.
- McLaughlin FJ, Matthews WJ Jr, Strieder DJ, Sullivan B, Taneja A, Murphy P et al. Clinical and bacteriological responses to three antibiotic regimens for acute exacerbations of cystic fibrosis: ticarcillin-tobramycin, azlocillin-tobramycin and azlocillin-placebo. *J Infect Dis* 1983; 147: 559-567.
- Gold R, Overmeyer A, Knie B, Fleming PC, Levison H. Controlled trial of ceftazidime versus ticarcillin and tobramycin in the treatment of acute respiratory exacerbations in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Infect Dis* 1985; 4: 172-177.
- Jackson MA, Kusmiesz H, Shelton S, Prestidge C, Kramer RI, Nelson JD. Comparison of piperacillin vs. Ticarcillin Plus tobramycin in the treatment of acute respiratory exacerbations of cystic fibrosis. *Pediatr Infect Dis* 1986; 5: 440-443.
- Burns JL. Treatment of cepacia: in search of the magic bullet [review]. *Pediatr Pulmonol* 1997; (Supl 14): 90.
- Jensen T, Pedersen SS, Hoybi N, Koch C. Efficacy of oral fluoroquinolones versus conventional intravenous antipseudomonal chemotherapy in treatment of cystic fibrosis. *Eur J Clin Microbiol* 1987; 6: 618-622.
- Rey E, Treluyer JM, Pons G. Drug disposition in cystic fibrosis. *Clin Pharmacokinet* 1998; 35: 313-329.
- Touw DJ. Clinical pharmacokinetics of antimicrobial drugs in cystic fibrosis. *Pharm World Sci* 1998; 20: 149-160.
- Mendelman PM, Smith AL, Levy J, Weber A, Ramsey BR, Davis R. Aminoglycoside penetration, inactivation, and efficacy in cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 761-765.
- Stern RC. Inpatients treatment of cystic fibrosis pulmonary disease. En: Orenstein DM, Stern RC, editores. *Treatment of the hospitalized cystic fibrosis patient*. Nueva York: Marcel Dekker, Inc., 1988; 79-133.
- Wood PJ, Ioannides-Demos LL, Li SC, Williams TJ, Hitkey B, Spicer WJ et al. Minimisation of aminoglycoside toxicity inpatients with cystic fibrosis. *Thorax* 1996; 51: 369-373.
- Bates RD, Ioannides MC, Jones WJ, McCoy K, Young G, Cox A et al. Pharmacokinetics and safety of tobramycin after once-daily administration in patients with cystic fibrosis. *Chest* 1997; 112: 1208-1213.
- Vic P, Atego S, Turk D, Husson MO, Launay V, Loeuille GA et al. Efficacy, tolerance, and pharmacokinetics of once daily tobramycin for *pseudomonas* exacerbations in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1998; 78: 536-539.
- Conway SP, Pond MN, Watson A, Etherington C, Robey HL, Goldman MH. Intravenous colistin sulphomethate in acute respiratory exacerbations in adult patients with cystic fibrosis. *Thorax* 1997; 52: 987-993.
- Ledson MJ, Gallager MJ, Cowperthwaite C, Convery RP, Walsahaw MJ. Four years' experience of intravenous colomycin in an adult cystic fibrosis unit. *Eur Respir J* 1998; 12: 592-594.
- Rosenberg SM, Schramm CM. Predictive value of pulmonary function testing during pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1993; 16: 227-235.

35. Cahen P, Le Bourgeois M, Delacourt C, Custère C, Nicaise P, De Blic J et al. Serum bactericidal test as a prognostic indicator in acute pulmonary exacerbations of cystic fibrosis. *Pediatrics* 1993; 91: 451-455.
36. Winnie GB, Cowan RG, Wade NA. Intravenous immune globulin treatment of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1989; 114: 309-314.
37. Van Wye JE, Collins MS, Baylor M, Pennington JE, Hsu YP, Sampanvejsopa V et al. *Pseudomonas* hyperimmune globulin passive immunotherapy for pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1990; 9: 7-18.
38. Braggion C, Cappelletti LM, Cornacchia M, Zanolla L, Mastella G. Short-term effects of three chest physiotherapy regimens in patients hospitalized for pulmonary exacerbations of cystic fibrosis: a cross-over randomized study. *Pediatr Pulmonol* 1995; 19: 16-22.
39. Arens R, Gozal D, Omlin KJ, Vega J, Boyd KP, Keens TG et al. Comparison of high frequency chest compression and conventional chest physiotherapy in hospitalized patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1154-1157.
40. 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.
41. Gropp GJ. Effectiveness of bronchodilators in cystic fibrosis (review). *Am J Med* 1996; 100 (Supl 1A): 19S-29S.
42. Wilmott RW, Amin RS, Colin AA, Devault A, Dozor AJ, Eigen H et al. Aerosolized recombinant human DNase in hospitalized cystic fibrosis patients with acute pulmonary exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1914-1917.
43. Thomson MA, Quirk P, Swanson CE, Thomas BJ, Holt TL, Francis PJ et al. Nutritional growth retardation is associated with defective lung growth in cystic fibrosis: a preventable determinant of progressive pulmonary dysfunction. *Nutrition* 1995; 11: 350-354.
44. Ramsey BW, Farrell PM, Pencharz P. Nutritional assessment and management in cystic fibrosis: a consensus report. The Consensus Committee. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 108-116.
45. Shepherd RW, Holt TI, Cleghorn G, Ward LC, Francis P. Short term nutritional supplementation during management of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis: a controlled study, including effects of protein turnover. *Am J Clin Nutr* 1988; 48: 235-239.
46. Allen ED, Mick AB, Nicol J, McCoy KS. Prolonged parenteral nutrition for cystic fibrosis patients. *Nut Clin Pract* 1995; 109: 73-79.
47. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Fiol B, Novick RJ. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Fourteen official report-1997. *J Heart Lung Transplant* 1997; 16: 691-712.
48. Massard G, Shennib H, Metras D, Camboulives J, Viard L, Mulder DS et al. Double lung transplantation in mechanically ventilated patients with cystic fibrosis. *Ann Thorac Surg* 1993; 55: 1087-1091.
49. Flume PA, Egan TM, Westerman JH, Paradowski LI, Yankaskas JR, Detterbeck FC et al. Lung transplantation for mechanically ventilated patients. *J Heart Lung Transplant* 1994; 13: 15-21.
50. Garland JS, Chan YM, Kelly KJ, Rice TB. Outcome of infants with cystic fibrosis requiring mechanical ventilation for respiratory failure. *Chest* 1989; 96: 136-138.
51. Piper AJ, Parker S, Torzillo PJ, Sullivan CE, Bye PTP. Nocturnal nasal IPPV stabilizes patients with cystic fibrosis and hypercapnic respiratory failure. *Chest* 1992; 102: 846-850.
52. Hodson ME, Madden BP, Steven MH, Tsang VT, Yacoub MH. Non-invasive mechanical ventilation for cystic fibrosis patients—a potential bridge to transplantation. *Eur Respir J* 1991; 4: 524-527.
53. Elliot MW, Simonds AK, Carroll MP, Wedzicha JA, Branthwaite MA. Domiciliary nocturnal nasal intermittent positive pressure ventilation in hypercapnic respiratory failure due to chronic obstructive lung disease: effects of sleep and quality of life. *Thorax* 1992; 47: 342-348.
54. Conway JH, Hitchcock RA, Godfrey RC, Carroll MP. Nasal intermittent positive pressure ventilation in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease— a preliminary study. *Respir Med* 1993; 87: 387-394.
55. Martínez Carrasco MC, Domínguez García Cano S, García-Marcos MT, Barrios Gómez de Agüero MI, Antelo Landeira MC. Ventilación nasal con presión positiva continua o intermitente en pacientes con fibrosis quística y fracaso respiratorio hipercápnico. *An Esp Pediatr* 1999 (Supl 133): 79-80.