

FIBROSIS QUÍSTICA

Guías clínicas

para el diagnóstico y tratamiento

Editor

Dr. José Luis Lezana Fernández

Neumólogo Pediatra

Médico Adscrito al Servicio de Neumología y Fisiología Pulmonar.

Clínica de Fibrosis Quística

Hospital Infantil de México "Federico Gómez"

Investigador en Ciencias Médicas de los Institutos Nacionales de Salud

Director Médico

Asociación Mexicana de Fibrosis Quística A.C.



MÉXICO • BOGOTÁ • BUENOS AIRES • CONNECTICUT
MADRID • RÍO DE JANEIRO • SÃO PAULO

ADVERTENCIA

Debido a los rápidos avances en las ciencias médicas, el diagnóstico, el tratamiento, el tipo de fármaco, la dosis, etc., deben verificarse en forma individual. El (los) autor(es) y los editores no se responsabilizan de ningún efecto adverso derivado de la aplicación de los conceptos vertidos en esta publicación, la cual queda a criterio exclusivo del lector.

FIBROSIS QUÍSTICA. GUÍAS CLÍNICAS PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Todos los derechos reservados. Ninguna parte de esta publicación puede reproducirse, almacenarse en cualquier sistema de recuperación, ni transmitirse en forma alguna y por ningún medio electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, sin autorización escrita del editor.

Copyright © 2008, por:



Intersistemas, S.A. de C.V.

Aguiar y Seijas 75
Lomas de Chapultepec
11000 México, D.F.
Tel.: (5255) 5520 2073
Fax: (5255) 5540 3764
intersistemas@intersistemas.com.mx
www.intersistemas.com.mx

ISBN 978-970-806-108-7

Dr. Luis Velásquez Jones
Cuidado de la edición

DG Eunice Tena Jiménez
Diagramación de interiores

Impreso en México / Printed in Mexico

EDITOR

Dr. José Luis Lezana Fernández
Neumólogo Pediatra
Hospital Infantil de México “Federico Gómez”
Director Médico
Asociación Mexicana de Fibrosis Quística A.C.

EDITORES ASOCIADOS

Dr. Francisco Cuevas Schacht
Neumólogo Pediatra
Instituto Nacional de Pediatría
Academia Mexicana de Pediatría

Dr. José Antonio Loaiza Martínez
Neumólogo Pediatra
Hospital Regional No. 1 Instituto Mexicano
del Seguro Social, Tijuana, BC

Dr. Octavio Narváez Porras
Neumólogo Intensivista
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias
Presidente
Sociedad de Neumología y Cirugía de Tórax A.C.
Academia Mexicana de Cirugía

Dr. Enrique Villarreal Castellanos
Neumólogo Pediatra
Hospital Christus Muguerza
Universidad de Monterrey, NL

COLABORADORES

Dra. Ruth Sarai Aldana Vergara
Neumóloga Pediatra
Hospital Infantil de México
“Federico Gómez”

Dr. Alejandro Alejandro García
Neumólogo Pediatra
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

Dra. Adriana Alva Chaire
Neumóloga Pediatra
Instituto Nacional de Pediatría

Dra. Gabriela Arellano Padilla
Neumóloga Pediatra
Centro Médico de Occidente, IMSS
Guadalajara, Jal.

Dr. Rodolfo Boites Velarde
Neumólogo Pediatra
Centro Médico del Noroeste, IMSS
Ciudad Obregón, Son.

Dra. Adriana Bustamante Sáenz
Neumóloga Pediatra
Hospital Universitario de Nuevo León
CEPREP

Dr. Raúl Calzada León
Endocrinólogo Pediatra
Instituto Nacional de Pediatría

Dr. Ricardo Castro Martínez
Neumólogo Pediatra
Universidad Autónoma de San Luis Potosí

Dr. José Gil Cota Montoya
Neumólogo Pediatra
Hospital Regional No. 1, IMSS
Tijuana, BC

Dr. Enrique Chacón Cruz
Infectólogo Pediatra
Hospital General de Tijuana, BC

Dr. Narciso Chan Mendoza
Neumólogo Pediatra
Hospital Ángeles, Villahermosa, Tab.

Dr. Luis Miguel Dorantes Álvarez
Endocrinólogo Pediatra
Hospital Infantil de México
“Federico Gómez”

Dra. Concepción Durazo Rentería
Neumóloga Pediatra
Hermosillo, Son.

Dra. María Elena Y. Furuya Meguro
Neumóloga Pediatra
Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS
Academia Mexicana de Pediatría
Academia Nacional de Medicina

Dra. Solange Heller Rouassant
Gastroenteróloga Pediatra
Hospital Infantil de México
“Federico Gómez”
Academia Mexicana de Pediatría

Dr. Salvador García Maldonado
Neumólogo Pediatra
Hospital de la Amistad Corea-México

LN Gabriela González del Paso
Lic. en Nutrición
Asociación Mexicana de Fibrosis Quística A.C.

Dr. Gabriel Gutiérrez Morales
Neumólogo Pediatra
Hospital del Niño, Tlaxcala

Dra. Elizabeth Hernández Alvidrez
Neumóloga Pediatra
Centro Médico La Raza, IMSS

Dra. María de la Luz López Vázquez
Neumóloga Pediatra
Guadalajara, Jal.

Dra. María Silvia Lule Morales
Neumóloga Pediatra
Instituto Nacional de Enfermedades
Respiratorias

Dr. Jesús Maldonado Rayas
Gastroenterólogo Pediatra
Hospital Infantil de las Californias

Dra. Luz Amparo Martínez Ramírez
Neumóloga Pediatra
Clínica 34 del IMSS, Monterrey NL

Dr. Sigifredo Nuño Rubio
Neumólogo Pediatra
Seguro Popular Aguascalientes

Dra. Lorena Orozco Orozco
Bióloga Molecular
Doctorado en Ciencias
Instituto Nacional de Medicina Genómica

Dr. Lorenzo F. Pérez Fernández
Neumólogo y Cirujano de Tórax
Instituto Nacional de Pediatría
Academia Mexicana de Pediatría

Dr. Víctor Pérez González
Neumólogo Pediatra
Escuela de Medicina Montemorelos, NL

Dr. Aquiles Quiroga Rivera
Neumólogo Pediatra
Universidad Autónoma de Nuevo León

Dr. Jorge Luis Ramírez Figueroa
Neumólogo Pediatra
Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS

Dr. Albino Rivas Medina
Neumólogo Pediatra
Clínica 34 del IMSS, Monterrey NL

Dra. María Dolores Ruiz Pedraza
Neumóloga Pediatra
Clínica 34 del IMSS, Monterrey NL

Dr. Juan Manuel Ruiz Torres
Neumólogo Pediatra
ISSSTE, Monterrey, NL

Dra. Margarita Salcedo Chávez
Neumóloga Pediatra
Instituto Nacional de Enfermedades
Respiratorias

Dr. Mario Soto Ramos
Neumólogo Pediatra
Hospital Infantil de Chihuahua, Chih.

Dr. Jesús E. Treviño Alvarado
Neumólogo Pediatra
Universidad Autónoma de Nuevo León

Dr. José Roberto Velázquez Serratos
Neumólogo Pediatra
Instituto Nacional de Enfermedades
Respiratorias

Dr. Mario Villarreal Plata
Neumólogo Pediatra
Centro Médico San Alejandro, IMSS
Puebla, Pue.

Dra. Flora Zárate Mondragón
Gastroenteróloga Pediatra
Instituto Nacional de Pediatría

CONTENIDO

PRÓLOGO, *vii*

Capítulo 1 INTRODUCCIÓN, *i*

Capítulo 2 ANTECEDENTES Y EPIDEMIOLOGÍA, *5*

Capítulo 3 GENÉTICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR, *9*

- Etiopatogenia e implicaciones fisiológicas de la alteración en el CFTR, *10*
- Criterios para diagnóstico por análisis mutacional, *14*

Capítulo 4 DIAGNÓSTICO, *17*

- Patogenia de la glándula del sudor, *17*
- Métodos y tamiz neonatal, *17*
- Examen del sudor, *18*

Capítulo 5 ENFERMEDAD PULMONAR, *23*

- Interacción del CFTR en el proceso inflamatorio crónico de la vía respiratoria, *23*
- Patogenia de la enfermedad pulmonar, *24*
- Presentación clínica, *25*
- Procedimientos mínimos para la evaluación del paciente, *27*
- Recomendaciones generales de tratamiento, *28*
- Aspectos generales sobre el uso de antibióticos, *29*
- Identificación de la infección, *30*
- Formas de manejo antimicrobiano, *31*
- Elección del antibiótico y tiempo de administración, *37*
- Patógenos emergentes, *37*
- Hipoxemia y uso de oxígeno suplementario, *41*
- Complicaciones pulmonares, *42*

Capítulo 6 ANTIBIÓTICOS NEBULIZADOS, *47*

- Aminoglucósidos, *47*
- Polimixinas, *47*
- Otros estudios, *47*
- Recomendaciones para el uso de antibióticos nebulizados, *48*
- Dosis apropiada y método de aplicación, *48*
- Recomendaciones para administración y dosis, *49*
- Control del paciente, *50*
- Implicaciones microbiológicas de los antibióticos nebulizados, *51*

Capítulo 7

DORNASA ALFA RECOMBINANTE HUMANA (rhDNasa), 53

Recomendaciones para su administración, 53

Capítulo 8

ENFERMEDAD DIGESTIVA, 57

Fisiopatología, 57

Manifestaciones digestivas, 58

Recomendaciones para la evaluación y diagnóstico, 59

Recomendaciones de tratamiento, 61

Complicaciones digestivas, 63

Capítulo 9

ASPECTOS NUTRICIONALES, 67

Objetivos de la intervención nutricional, 67

Función del nutriólogo, 67

Intervención nutricional, 68

Índices para realizar el diagnóstico nutricional, 68

Situaciones críticas donde es necesario evaluar al paciente, 69

Factores de alarma, 71

Actividades del nutriólogo durante la consulta, 71

Valoración dietética, 72

Requerimientos nutricionales, 72

Estimulantes del apetito, 77

Fracaso en el tratamiento, 77

Atención por grupos de edad, 77

Enzimas pancreáticas, 78

Rescate nutricional, 80

Capítulo 10

ENFERMEDAD HEPATOBILIAR, 83

Defecto básico en el epitelio biliar, 83

Patogenia de la lesión hepatobiliar, 83

Características clínicas, 84

Diagnóstico, 85

Recomendaciones para el manejo de la enfermedad hepática, 87

Terapia nutricional, 88

Manejo de la hipertensión portal, 89

Manejo de la falla hepática, 90

Capítulo 11

DIABETES MELLITUS RELACIONADA A FIBROSIS QUÍSTICA, 93

Descripción y fisiopatología, 93

Criterios diagnósticos para DRFQ, 94

Criterios de screening, 95

Manejo del paciente externo con DRFQ e hiperglucemia en ayunas, 96

Manejo nutricional de la DRFQ, 97

Manejo de la DRFQ sin hiperglucemia en ayunas, 98

Manejo del paciente con FQ e intolerancia a la glucosa, 98

Manejo del paciente con DRFQ hospitalizado, 99

Diabetes gestacional, 99

Manejo del paciente con DRFQ y diabetes gestacional, 99

PRÓLOGO

Las guías clínicas son documentos diseñados para ayudar a profesionales de la salud a tomar decisiones apropiadas sobre el tratamiento y cuidado médico de personas con padecimientos específicos. Las guías se construyen para lograr los siguientes objetivos: 1) mejorar la calidad de la atención médica, 2) reducir la práctica de medicina anecdótica (variación injustificada en la práctica médica que a menudo parte de experiencias personales sin el sustento de evidencia diagnóstica o de respuesta terapéutica) y 3) reducir costos con base en la mejor evidencia disponible sobre beneficios, riesgos y costos de decisiones alternas. Sin embargo, las guías no pretenden suplantar el conocimiento y habilidades de los profesionales de la salud.

La elaboración de guías clínicas requiere de una enorme tarea que depende de varios factores: la elección de los temas, la elección de los autores que escribirán dichos temas y el cumplimiento en tiempo y forma de las pautas programáticas, la organización de la parte técnica designando al responsable del área. En el caso particular de *Fibrosis quística: Guías clínicas para el diagnóstico y tratamiento*, contamos con la experiencia de más de treinta médicos mexicanos del Sector Salud de todo el país con experiencia en el manejo de pacientes con fibrosis quística (FQ), incluyendo neumólogos pediatras, gastroenterólogos, nutriólogos, endocrinólogos, infectólogos, genetistas y biólogos moleculares. En relación con el trabajo editorial, es un acierto que el coordinador editorial sea el neumólogo pediatra Dr. José Luis Lezana Fernández, adscrito al Departamento de Neumología y Fisiología Pulmonar, Coordinador de la Clínica de Fibrosis Quística del Hospital Infantil de México “Federico Gómez” y Director Médico de la Asociación Mexicana de Fibrosis Quística, A. C., quien ha dedicado gran parte de su vida profesional a la investigación, estudio clínico y atención médica de pacientes con FQ.

Fibrosis quística es la enfermedad hereditaria letal más frecuente en raza blanca. Se transmite de manera autosómica recesiva, de tal modo que una pareja de portadores tiene probabilidad de 25% de un hijo con FQ en cada embarazo y cada hijo sano tiene dos tercios de probabilidades de ser portador. Sin embargo, según datos de la Asociación Mexicana de Fibrosis Quística, cada año nacen en México de 300 a 400 casos con este padecimiento, de los cuales 85% muere antes de los cuatro años de edad por falta de diagnóstico oportuno y tratamiento, y sólo 15% de los casos se diagnostica a tiempo para su tratamiento.

La muerte temprana de pacientes con FQ en nuestro país guarda particular relevancia si consideramos que el diagnóstico oportuno y la implantación de nuevas opciones terapéuticas basadas en evidencia ha permitido que la esperanza de vida de pacientes con FQ en países desarrollados rebase ya los 40 años con una mejor calidad de vida, sumándose a la lista de enfermedades crónicas y acercándose cada vez más a un tratamiento definitivo.

En los últimos años nos hemos dado cuenta que FQ no es una enfermedad “rara” en México, ya que el número de diagnósticos se incrementa cada año a lo largo y ancho de nuestro país. Asimismo, se han sucedido avances lo suficientemente importantes para que se pensara en la edición de *Fibrosis quística: Guías clínicas para el diagnóstico y tratamiento*, en las cuales se aporta una visión muy amplia de FQ y sus complicaciones. Si bien los tratamientos disponibles no son curativos ni pueden prevenir todas las complicaciones, la vigilancia clínica e intervenciones tempranas cuando aparecen los síntomas, los mejoran y reducen la morbilidad. Con estas guías y la extensa revisión bibliográfica, se aporta una visión holística de FQ basada en evidencias, proporcionando al pediatra un acontecimiento inédito en la atención médica y en literatura en México sobre FQ.

Sin duda, la neumología pediátrica así como otras subespecialidades pediátricas que atienden a pacientes con FQ merecían esta aportación que permitirá un mayor y mejor conocimiento sobre su diagnóstico y manejo.

JOSÉ IGNACIO SANTOS MD, MSC
Director General
Hospital Infantil de Mexico “Federico Gómez”



CAPÍTULO 1

INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas hemos sido testigos de un cambio espectacular en las opciones disponibles para el tratamiento del paciente con fibrosis quística (FQ), lo que refleja fielmente la evolución de la medicina. Ello ha permitido redefinir la enfermedad, pasando de la delimitación clínica de una nueva entidad nosológica incurable y letal en 1938, al conocimiento preciso de su etiología, sustrato fisiopatológico y sus bases moleculares, así como su historia natural, considerándose actualmente como una enfermedad crónica con la esperanza de un tratamiento definitivo.

El cambio más destacable ha sido el incremento en la supervivencia de los pacientes, que ha pasado de cuatro años en promedio en 1940 a edades de casi 40 años en décadas recientes en países desarrollados. Esta mejoría en la supervivencia de pacientes con una enfermedad extremadamente grave no es causal, sino que obedece a notables avances en su biopatología y a los esfuerzos científicos llevados a cabo por grupos multidisciplinarios de clínicos e investigadores, para generar evidencia firme de diagnóstico y tratamiento en ensayos clínicos controlados.

Los avances más radicales, que a la larga han conducido al mejor tratamiento de la enfermedad han sido por un lado, el descubrimiento en 1989 del gene de FQ con su derivado proteico y por otro el desarrollo de centros de atención especializados, así como de guías y consensos internacionales para el diagnóstico y tratamiento del paciente. Hoy en día sabemos que FQ es una enfermedad compleja multiorgánica, causada por mutaciones que afectan la proteína reguladora de conductancia transmembranal de fibrosis quística (CFTR) en un gene situado en el brazo largo del cromosoma 7 (región q31) y que ejerce

una función reguladora de los canales de cloro en la membrana apical de las células epiteliales. Estas alteraciones iónicas, junto con la acción de otros canales epiteliales (de sodio y dependientes de calcio), llevan a una serie de eventos fisiopatológicos que condicionan un círculo vicioso caracterizado por obstrucción, infección y daño estructural de la vía aérea, responsable de 95% de la morbilidad y mortalidad del padecimiento.

Con sorprendente celeridad los conocimientos adquiridos en el laboratorio y en ensayos clínicos han tenido impacto directo en la práctica asistencial, tanto en los aspectos diagnósticos como terapéuticos. Es en este último aspecto donde más avances se han registrado con la introducción de nuevos fármacos.

Toda esta evidencia científica ha sido utilizada para la elaboración de guías prácticas de manejo por sociedades internacionales, como las elaboradas por la *Cystic Fibrosis Foundation* y la *European Cystic Fibrosis Society*, y que sirven necesariamente como un referente para adecuaciones de acuerdo con las características de otros países.

Si bien la información científica disponible es abundante, y los logros obtenidos en la innegable mejoría de la supervivencia y calidad de vida de los pacientes, la incorporación constante de nuevos conocimientos se ha producido a un ritmo tal que hace muy difícil para el pediatra general e incluso para el subespecialista, tener una visión completa y actual de este proceso, más aún cuando el número de diagnósticos se incrementa cada año. Por tal motivo se hacía necesaria la elaboración de un documento basado tanto en la experiencia como en estudios científicos con evidencia suficiente para apoyar su

Cuadro I.1. Niveles de evidencia**Nivel Tipo de evidencia basada en AHCP, 1992¹**

- I a Obtenida por metaanálisis de estudios controlados aleatorizados
- I b Obtenida por al menos un estudio controlado y aleatorizado
- II a Obtenida por al menos un estudio controlado sin aleatorización
- II b Obtenida por al menos un estudio cuasi experimental
- III Obtenida por estudios bien diseñados, no experimentales o descriptivos, como estudios comparativos, correlación o casos y controles
- IV Obtenida de reportes de comités de expertos, opiniones o experiencia clínica de autoridades

recomendación, para ser utilizadas como apoyo en la práctica diaria de todos aquellos profesionales de la Medicina dedicados al manejo del paciente con FQ a nivel nacional.

Las *Guías clínicas para el diagnóstico y tratamiento del paciente con fibrosis quística*, tienen como objetivo presentar todas las evidencias relevantes sobre el diagnóstico y tratamiento de FQ, para apoyar al médico en la toma de decisiones conforme a los riesgos y los beneficios de un diagnóstico o de los distintos procedimientos terapéuticos.

Estas *Guías clínicas para el diagnóstico y tratamiento del paciente con fibrosis quística*, resumen los estándares para el manejo del paciente con FQ en México con un formato sencillo y de fácil interpretación. En ellas han participado médicos especialistas con experiencia en el manejo de estos pacientes.

El grupo de trabajo ha clasificado la utilidad o eficacia del procedimiento y/o tratamiento recomendado en base al Nivel de evidencia, de acuerdo con lo señalado en los cuadros 1.1 y 1.2.¹

Las *Guías clínicas para el diagnóstico y tratamiento del paciente con fibrosis quística* pretenden promover un criterio uniforme en el conocimiento, así como integrar las diferentes formas de intervención terapéutica para FQ, en un documento práctico, contribuyendo al mejor aprovechamiento de los recursos humanos e intrahospitalarios.

No se espera que el manejo individualizado del paciente siga exactamente lo recomendado en este documento; de hecho la experiencia de cada médico involucrado en el manejo del paciente con FQ es lo suficientemente valiosa como para ser sometida a juicio. La FQ es una enfermedad compleja que afecta al individuo de diferentes formas y sabemos

Cuadro I.2. Grado de recomendación

| Nivel | Tipo de recomendación basada en AHCP, 1992¹ |
|---------------------------|---|
| A (niveles Ia, Ib) | Requiere de al menos un estudio controlado aleatorizado como parte del contenido del documento, de calidad y consistencia, dando recomendaciones específicas |
| B (niveles IIa, IIb, III) | Requiere disponibilidad de estudios clínicos con buena conducción, pero no aleatorizados en el tema de la recomendación |
| C (nivel IV) | Requiere evidencia de reporte de comités de expertos o la experiencia clínica/opinión de autoridades respetadas. Indica ausencia de estudios directamente aplicables de buena calidad |

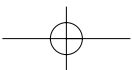
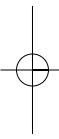
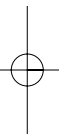
que el cuidado y pronóstico de un paciente con una enfermedad crónica depende, además del entorno tanto familiar como social, de los recursos y otros factores. De tal forma que estas guías son flexibles a la interpretación del médico especialista, en beneficio de sus pacientes.

Es de esperar que al introducir el contenido de las *Guías clínicas para el diagnóstico y tratamiento del paciente con fibrosis quística* en nuestra práctica diaria, obtengamos

un importante beneficio en las expectativas y calidad de vida del paciente con FQ.

BIBLIOGRAFÍA

1. Agency for Health Care Policy Research. Acute pain management, operative or medical procedures and trauma 92-0032. Clinical practice guidelines. Rockville, Maryland, USA: Agency for Healthcare Policy and Research Publications; 1992.



CAPÍTULO 2

ANTECEDENTES Y EPIDEMIOLOGÍA

Fibrosis quística (FQ) es una enfermedad que refleja la evolución de la medicina a lo largo de las últimas décadas, desde la delimitación clínica de una nueva entidad nosológica en 1938, al conocimiento profundo de su etiología, sustrato patológico y fisiopatología. Su historia natural también ha evolucionado, desde un proceso letal en los primeros años de vida, a ser considerada actualmente como una enfermedad crónica con la esperanza de un tratamiento definitivo. Es una enfermedad hereditaria, multisistémica, de carácter autosómico recesivo, originada como resultado de mutaciones en un gene ubicado en el brazo largo del cromosoma 7, el cual codifica para una proteína conocida como factor regulador de conductancia transmembranal (CFTR), y donde la disfunción de esta proteína provoca alteración del transporte iónico en la membrana apical de las células epiteliales en distintos órganos y tejidos, afectando a niños, adolescentes y adultos jóvenes.

La primera descripción clínica de FQ se atribuye a Dorothy Andersen¹ quien en 1938 publicó una detallada revisión de sus características clinicopatológicas, incluyendo su asociación con el íleo meconial. En 1945 Farber² propuso el término de mucoviscidosis, al observar en estudios anatomopatológicos el defecto en las secreciones glandulares mucosas, que ocasionan obstrucción y pérdida de la función en los distintos órganos afectados. En ese entonces, el diagnóstico de FQ se establecía mediante la demostración de patología pulmonar crónica e insuficiencia pancreática exocrina. Fue hasta 1953 en que di Sant'Agnese³ reportó que los niveles de sodio y cloro en el sudor se encontraban elevados en individuos con esta enfermedad; posteriormente en 1959 Gibson y Cooke⁴ describieron la

prueba de inducción del sudor mediante iontoforesis cuantitativa con pilocarpina y la titulación de cloro como el método estándar para el diagnóstico de FQ.

En México hasta antes de 1980 se consideraba una enfermedad inexistente o muy poco frecuente. Las publicaciones nacionales eran escasas y de casos aislados.⁵⁻⁹ En 1980 López Corella¹⁰ reportó 32 casos de FQ en 3 260 autopsias consecutivas practicadas en niños mexicanos, para una incidencia de 1% en el material de autopsia estudiado. Únicamente siete de estos casos fueron diagnosticados en vida, lo cual sugiere poca sensibilidad clínica de los médicos que tuvieron la oportunidad de estudiar a los pacientes en ese momento y 27 de los fallecimientos ocurrieron antes del segundo año de vida. Las razones para explicar la falla en el diagnóstico se debían a la falta de conocimiento de la enfermedad, a la patología intercurrente relacionada con el medio y a la temprana mortalidad de los niños afectados. En 1989¹¹ se describió el perfil clínico de 46 niños, siendo como era de esperarse semejante al que ha sido descrito en la población infantil de los países desarrollados.

Cuando FQ fue inicialmente descrita, se consideró como una enfermedad rara e invariablemente fatal en el curso de la infancia. Actualmente y como resultado de un mejor conocimiento de la fisiopatología del CFTR, mejores formas de tratamiento, el reconocimiento de diversos grados de afección y la prevención de sus complicaciones, los pacientes afectados tienen una supervivencia promedio superior a los 35 años en los países desarrollados.¹² En México y Latinoamérica, sin embargo, las expectativas de supervivencia a inicios de la década de 1990 alcanzaban

los nueve años en promedio.^{13,14} Hoy en día, con la aparición de nuevas terapias y un mejor control del padecimiento, la supervivencia promedio de un paciente con FQ en México es de 211.0 meses (IC 95% 201.6 a 220.7 (Archivos de la Asociación Mexicana de Fibrosis Quística).

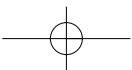
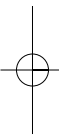
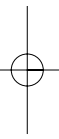
La FQ es una enfermedad compleja y extremadamente pleomórfica, donde el fenotipo clásico con enfermedad pulmonar obstructiva progresiva, insuficiencia pancreática exocrina y elevación de los niveles de cloro y sodio en sudor se presenta en 90% de los pacientes. Sin embargo, puede haber manifestaciones poco frecuentes o atípicas que en muchas ocasiones pasan inadvertidas; de cualquier forma, la enfermedad pulmonar es la principal causa de morbilidad en más de 95% de los pacientes que sobreviven al periodo neonatal.¹⁵

La FQ ha sido descrita en todos los grupos étnicos. En Europa central y occidental la incidencia estimada es de uno por cada 2 000 a 2 600 nacidos vivos.¹⁶ En Estados Unidos se ha descrito en uno de cada 1 900 a 2 500 nacidos vivos,¹⁷ aunque estudios recientes de tamiz neonatal sugieren una incidencia ligeramente menor, de uno por cada 3 500 nacidos vivos. En grupos no caucásicos se han descrito amplias variaciones en cuanto a su incidencia.¹⁸⁻²¹ En México, Orozco y colaboradores,^{22,23} establecieron la alta heterogeneidad genética en nuestra población de pacientes con FQ, probablemente relacionada a una composición étnica compleja con genes amerindios, caucásicos (hispanos) y negros, así como el patrón genotípico predominante y la identificación de nuevas mutaciones del gene CFTR. No existen sin embargo, estudios serios que determinen la real incidencia de FQ en México.

BIBLIOGRAFÍA

- Andersen DH. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease. A clinical and pathological study. *Am J Dis Child*. 1938; 56: 344-99.
- Farber S. Pancreatic function and disease in early life. V. Pathologic changes associated with pancreatic insufficiency in early life. *Arch Pathol*. 1944; 37: 238-50.
- di Sant'Agnes P, Darling R, Perera G, y col. Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas. *Pediatrics*. 1953; 12: 549-63.
- Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolyte in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics*. 1959; 23: 545-9.
- García MQ, Velasco CL. Fibrosis quística del páncreas en el recién nacido. *Ginecol Obstet Mex*. 1965; 20: 811-5.
- Gómez MS, Riojas DU. Correlación clínico-radiológica de 18 casos de mucoviscidosis en niños. *Rev Mex Pediatr*. 1968; 39: 213-8.
- Cuéllar A, Rangel L, Alemán O. Mucoviscidosis Descripción de un caso con especial atención al diagnóstico y tratamiento. *Rev Mex Pediatr*. 1971; 40: 477-90.
- Armendares S, Cortés R, De la Rosa L. El componente genético en la mortalidad infantil. *Rev Invest Clin Mex*. 1974; 26: 3-18.
- García HN, Espinoza SL, Hava KJ. Fibrosis quística en el adulto. *Prensa Med Mex*. 1978; 43: 239-41.
- López CE, Ridaura SC, López CG. Cystic fibrosis in Mexican children. A report of 32 cases in 3260 consecutive pediatric autopsies. *Patología*. 1980; 18: 167-81.
- Pérez-Fernández L, Flores R C, López CE, Parra W, Lezana-Fernández JL. Cystic fibrosis in Mexican children. *International Pediatrics*. 1989; 4: 266-70.
- Cystic Fibrosis Foundation: Patient Registry 2005 Annual Data Report. 2006. Bethesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation; 2005.
- Lezana FJL, Maza GD, Lezana FMA. Fibrosis quística en México: análisis de sus principales aspectos epidemiológicos. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 1994; 51: 305-10.
- Macri C, y col. Registro Latinoamericano de Fibrosis Quística, Buenos Aires, Argentina. 1997.
- Boat TF, Welsh MJ, Beaudet AL. Cystic fibrosis. En: Scriver CL, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editores. *The metabolic basis of inherited disease*. New York: McGraw-Hill; 1989. p. 2649-80.
- Morral N, Bertranpetit J, Estivill X, y col. The origin of the major cystic fibrosis mutation (F508) in European populations. *Nat Genet*. 1994; 7: 169.
- Merrit AD, Hanna BL, Todd CW, y col. Incidence and mode of inheritance of cystic fibrosis. *J Lab Clin Med*. 1962; 60: 998-9.

18. Hamosh A, FitzSimmons SC, Macek M Jr, y col. Comparison of the clinical manifestations of cystic fibrosis in black and white patients. *J Pediatr*. 1998; 132: 255-9.
19. Wright SW, Morton NE. Genetic studies on CF in Hawaii. *Am J Hum Genet*. 1968; 20: 157-69.
20. Arzimanoglou I, Tuchman A, Li Z, y col. Cystic fibrosis carrier in Hispanics. *Am J Hum Genet*. 1995; 56: 544-7.
21. Grebe TA, Seltzer WK, DeMarchi J, y col. Genetic analysis of Hispanic individuals with cystic fibrosis. *Am J Hum Genet*. 1994; 54: 443-6.
22. Orozco L, Zielenski J, Markiewicz D, y col. Two novel frameshift deletion (1924del7,2055del9-A) in the CFTR gene in Mexican cystic fibrosis patients. *Human Mutation*. 1997; 10: 239-40.
23. Orozco L, Lezana JL, Villarreal MT, Chávez M, Carnevale A. Mild cystic fibrosis disease in three Mexican delta F508/G551S compound heterozygous siblings. *Clin Genet*. 1995; 47: 96-8.



CAPÍTULO 3

GENÉTICA Y BIOLOGÍA
MOLECULAR

Fibrosis quística (FQ) es una enfermedad autosómica recesiva causada por mutaciones en el gen CFTR. Los individuos heterocigotos portan un alelo CFTR normal y un alelo CFTR mutado en el brazo largo del cromosoma 7. Estos individuos, llamados portadores son asintomáticos, de esta forma una copia del gen CFTR normal es suficiente para proteger contra la enfermedad. La posibilidad de una pareja de portadores de heredar dos alelos CFTR mutados es de 25% en cada uno de los embarazos, desarrollando estos individuos el fenotipo del padecimiento.^{1,2}

La clonación y secuenciación del gen de FQ en 1989³⁻⁵ permitió identificar en el brazo largo del cromosoma 7 (región q31) un gen con 250 kb de ADN genómico (250 000 pares de bases), constituido por 27 exones e igual número de intrones, que transcribe para un ARNm de 6.5 kb, el cual codifica para una proteína de 1 480 aminoácidos conocida como proteína reguladora de conductancia transmembranal de fibrosis quística (CFTR).³⁻⁵ La secuenciación del gen CFTR demostró la ausencia de una tripleta de bases que codifican para una fenilalanina en la posición 508 de la proteína CFTR.⁶ Esta mutación, conocida como delta F508 ($\Delta F508$) se observa en 70% de la población caucásica con FQ. Se han descrito, sin embargo, más de 1 500 mutaciones del gen CFTR,⁷ las cuales están asociadas a diferentes formas fenotípicas o expresión de la enfermedad. Cerca de 30 de estas mutaciones han sido reportadas con una frecuencia mayor a 0.1% de los alelos identificados;⁷

el resto son mutaciones extremadamente raras y frecuentemente limitadas a uno o dos individuos, o bien han sido descritas en grupos étnicos específicos (G551D en franco-canadienses, W1282X en judíos ashkenazi).^{8,9} Existe una gran variabilidad en la incidencia de las distintas mutaciones en los diferentes grupos étnicos, por ejemplo la $\Delta F508$ se encuentra desde 22% en judíos ashkenazi, hasta más de 90% en enfermos de las islas Faroe en Dinamarca y es precisamente la presencia de la mutación $\Delta F508$ el factor que incrementa la frecuencia de FQ en la población blanca en relación a otras razas.¹⁰

La frecuencia de la mutación $\Delta F508$ en nuestra población de pacientes con FQ varía de 34.4% en el estudio de Flores-Martínez y colaboradores¹¹ hasta 40.72% reportado por Orozco y colaboradores,¹² quienes además encuentran como segunda mutación más frecuente la G542X (6.18% de los alelos), la $\Delta I507$ y la S549N con 2.57% cada una y finalmente la N1303K, presente en 2.06% de los 194 alelos estudiados (Cuadro 3.1). En este mismo estudio, el análisis de 34 diferentes mutaciones, incluyendo cinco *de novo* (W1098C, P750L, 846delT, 4160insGGGG y 297-1G-A) con una frecuencia de 0.51% cada una, se identificaron solamente 74.58% de los cromosomas para FQ. Estos estudios demuestran la enorme heterogeneidad de la población en México y Latinoamérica; en este sentido Pérez y colaboradores, publicaron recientemente un trabajo que incluyó el análisis de 89 mutaciones en 4 354 alelos de pacientes con FQ, identificando solamente 62.8% de ellos.¹³

Cuadro 3.1. Frecuencia de las mutaciones más comunes del CFTR en 97 (194 cromosomas) pacientes mexicanos

| Mutación | Frecuencia (%) |
|--|----------------|
| ΔF508. | 40.72 |
| G542 X. | 6.18 |
| ΔI507, S549N. | 2.57 |
| N1303K. | 2.06 |
| R75X, 406-I G-A, I148T. | 1.54 |
| 2055del9-A, 935delA, I506T, 3199del6, 2183AA-G. | 1.03 |
| G551D, R553X, 1924del7, G551S, I078delT, Y1092X, R117H, G85E, 3849+10kbC-T, I716G-A, W1204X, W1098C(*), 846delT(*), P750L(*), V754M, R75Q, W1069X, L558S, 4160insGGGG(*), 297-I G-A(*), H199Y. | 0.51 |

* Mutaciones descritas de novo en población mexicana.
El análisis de 34 mutaciones, detectó 74.58% de los cromosomas.
Tomado de Orozco y col.¹²

ETIOPATOGENIA E IMPLICACIONES FISIOLÓGICAS DE LA ALTERACIÓN EN EL CFTR

ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DEL CFTR

Todas las proteínas secretadas por las células y sobre todo aquellas intracelulares, deben atravesar la vía secretora, constituida por una red de membranas y organelos intracelulares que contribuyen a la maduración de las proteínas. Los componentes básicos de esta maquinaria son chaperones moleculares asociados al retículo endoplásmico o al aparato de Golgi, los cuales juegan un papel crítico durante la unión y maduración de la proteína. Si la proteína de unión es ineficiente o cinéticamente lenta, ésta sufre degradación en los organelos.

El CFTR es una glucoproteína (péptido) de 1 480 aminoácidos (170 000 daltons), que funciona como un canal de cloro (Cl) dependiente de AMP cíclico en la membrana apical de las células epiteliales y pertenece a la familia de proteínas transportadoras de membrana (*ATP-binding-cassette*).¹⁴ Está formada por dos dominios transmembranales (TM1 y TM2), cada uno de los cuales atraviesa seis veces la doble capa lipídica de la membrana celular para anclar la proteína. Dos sitios de unión a ATP

(NBF1, NBF2) y un dominio regulador (R) con múltiples sitios de fosforilación (nueve en total), dependientes de AMP cíclico mediante los cuales controla la actividad del canal.¹⁵ El primer dominio transmembrana (TM1) es el soporte físico del canal. La abertura y cierre del canal CFTR se activa por fosforilación del dominio R por una proteincinasa dependiente de AMP cíclico; parece ser que la fosforilación parcial de R al mismo tiempo que ocurre la fosforilación de NBF1 estabiliza la apertura del canal y permite la salida de Cl a favor de un gradiente mientras que la fosforilación del dominio R y de NFB2 conduce al cierre del canal. El CFTR normal también funciona como regulador de canales de Na, estableciendo un balance entre absorción de Na y secreción de HCO₃ para hidratar la superficie de la vía aérea.¹⁵⁻¹⁷

La vía normal de síntesis y maduración de la proteína CFTR en las células epiteliales inicia con la transcripción en el núcleo celular de un ARN mensajero, el cual sufre modificaciones postranscripcionales durante su paso por el retículo endoplásmico, incluyendo un adecuado acoplamiento, glucosilación y tránsito a través del aparato de Golgi hasta la membrana celular donde se ancla y funciona como un canal regulador de Cl.

La expresión de la proteína CFTR está altamente regulada en células epiteliales del pulmón, páncreas, intestino, ductos biliares, riñón, glándulas salivales y del sudor, testículo y útero. Cualquiera que sea la mutación en el gen CFTR, cada paciente presenta las siguientes anomalías en distintos grados: a) Una concentración anormal de iones en las secreciones de las glándulas serosas, manifestada por aumento en la concentración de cloro y sodio en el sudor. b) Un incremento en la viscosidad de las secreciones de las glándulas secretoras de moco, asociada con obstrucción y pérdida secundaria de la función glandular. c) Un aumento en la susceptibilidad a colonización endobronquial crónica por grupos específicos de bacterias (*Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*).

La enfermedad respiratoria en pacientes con FQ está caracterizada por la acumulación de secreciones espesas y purulentas, disminución del aclaramiento mucociliar comparado con individuos normales, infecciones respiratorias recurrentes y deterioro progresivo de la función pulmonar. Estos problemas secretorios parecen constituir la característica fundamental de la enfermedad, ya que los tapones mucosos y la dilatación de los ductos y túbulos de las glándulas submucosas están presentes incluso en neonatos con FQ.

Al parecer las anomalías en la viscosidad del moco en pacientes con FQ al parecer son resultado de los cambios en el transporte iónico (canal de Cl) del epitelio respiratorio y de las glándulas submucosas secretoras de moco. Estas alteraciones en el transporte incluyen una reducción en la secreción de Cl hacia el fluido periciliar con un incremento en la absorción de sodio (Na) desde el fluido periciliar, el cual llega a ser el doble o triple que en células normales, además de una secreción anormal de bicarbonato (HCO_3). Como resultado de estas anomalías se incrementa la osmolaridad del líquido periciliar y la viscosidad de las secreciones en las glándulas mucosas.

Una alteración en el canal de Cl ocasiona que el transporte de este ion a través de la membrana apical de las células epiteliales se vea reducido, pero tal vez lo más importante sea

una absorción aumentada de Na, reduciendo el contenido de agua en las secreciones por efecto osmolar, lo que aumenta la viscoelasticidad del moco. La causa de esta alteración iónica en el movimiento del Cl está relacionada a las mutaciones del CFTR, el cual en condiciones normales parece también regular la actividad de otros canales iónicos, incluida la vía del Na.¹⁸⁻²² En resumen, el CFTR normal funciona como un regulador de los canales de Na y Cl dependientes de AMP cíclico en la membrana apical de las células epiteliales, estableciendo un balance entre la absorción de Na y la secreción de Cl y HCO_3 , para hidratar en forma adecuada la superficie de las vías aéreas.

La alteración en el contenido de Cl y Na en el líquido periciliar como resultado de una mutación en el CFTR es capaz de provocar en la vía aérea: a) La inactivación de péptidos antimicrobianos salino-sensibles (beta-defensinas HBD-1, HBD-2). b) Una alteración de la glucosilación de mucina, lo que podría predisponer a colonización pulmonar por *Pseudomonas aeruginosa*. c) La alteración en la composición de fosfolípidos impidiendo el aclaramiento de secreciones (los lípidos de la membrana plasmática de los polimorfonucleares que alcanzan la vía aérea, afectan el contenido lipídico del moco). d) Un incremento en la osmolaridad del líquido periciliar, dando como resultado un espesamiento de secreciones. e) Una hiperpolarización del interior de las células, ocasionando inhibición del movimiento ciliar.

Aproximadamente 80% de todos los casos de FQ están constituidos por mutaciones que afectan la unión a las proteínas chaperonas, lo que evita la salida del CFTR del retículo endoplásmico, convirtiéndolo en sustrato para su degradación. En el caso de la mutación ΔF508 la proteína CFTR recién sintetizada no logra alcanzar su forma madura, por lo que es degradada en el retículo endoplásmico (mutación ΔF508).

Los estudios fisiológicos *in vitro* han demostrado que las mutaciones en el gen CFTR, ya sea por falta de glucosilación, de procesamiento o en su producción, pueden alterar la función de la proteína CFTR en las células epiteliales en varias formas, desde una pérdida

completa de la proteína, hasta su expresión en la superficie celular con una pobre conductancia para el Cl.²¹ De esta forma, los defectos funcionales de la proteína CFTR (mutaciones) en las células epiteliales han sido agrupados en cinco clases y en ellas se pueden incluir la mayoría de las más de 1 500 mutaciones descritas:²³⁻²⁵

Clase I. Mutaciones que producen una proteína truncada por terminación prematura de la transcripción del ARN mensajero (codón de terminación), resultando en una proteína que no alcanza el retículo endoplásmico, inestable o que no se expresa. Estas alteraciones representan el 5% de las mutaciones del CFTR descritas en pacientes con FQ. Las mutaciones G542X, R553X y W1282X, son un ejemplo de este grupo y provocan un fenotipo grave.

Clase II. Son mutaciones que producen proteínas anormales que no pueden ser procesadas en el retículo endoplásmico donde son atrapadas y degradadas en forma prematura sin poder alcanzar la membrana apical celular (defecto en el “tráfico”). Los ejemplos más característicos de este grupo son las mutaciones $\Delta F508$ N1303K, consideradas también como fenotipos graves.

Clase III. Son mutaciones que afectan primariamente los dos dominios de unión a nucleótidos de la proteína CFTR (NBF1 y NBF2), o en el dominio R, es decir la proteína alcanza la membrana celular pero no hay una regulación adecuada por niveles anormalmente bajos de adenosin-trifosfato (ATP), esencial para iniciar el proceso de abertura del canal de Cl. Un ejemplo de este tipo de mutaciones es la G551D, la cual típicamente se asocia a insuficiencia pancreática y fenotipo grave.

Clase IV. En este caso la proteína CFTR llega a la membrana celular y el canal de cloro puede ser activado, pero existe una disminución en la conductancia para este ion, debido a una alteración en los dominios transmembranales (TM1 y TM2), los cuales anclan la proteína en la membrana apical. Ejemplos de estas mutaciones son la R347P, R117H, A455E, R334W las cuales provocan un fenotipo leve con suficiencia pancreática.

Clase V. Estas mutaciones resultan en una disminución en la cantidad de proteína fun-

cional debido a un acoplamiento anormal o alternativo, de manera que se producen pequeñas cantidades de proteína y por lo tanto se expresan con un fenotipo leve y suficiencia pancreática. El ejemplo más característico de este grupo es la mutación 3849+10kbC-T.

Es importante reconocer, sin embargo, que mutaciones específicas pueden tener características de una o más clases funcionales. De tal manera que estos cinco mecanismos de disfunción del CFTR fueron establecidos para entender mejor las bases moleculares de las alteraciones epiteliales en la FQ, establecer relaciones genotipo-fenotipo y en el desarrollo de nuevos tratamientos dirigidos a clases específicas de mutaciones.

En resumen, las anomalías secretoras en la FQ tienen profundas consecuencias clínicas y una etiología compleja, teniendo como base un defecto genético que impide la secreción de Cl y una absorción anormal de Na y HCO₃. Este desbalance electrolítico depleta el contenido de agua en el moco y cambia su contenido iónico, comprometiendo las propiedades reológicas del moco. Un defecto en la composición de fosfolípidos contribuye a alterar estas propiedades y reduce la habilidad de las secreciones para limpiar la vía aérea de patógenos comunes, provocando un estado de infección recurrente e inflamación crónica de la vía aérea que rebasa los mecanismos de defensa y otros sistemas homeostáticos. Se presenta un reclutamiento excesivo de neutrófilos en la vía aérea los cuales liberan grandes cantidades de elastasa y de ADN procedente de la destrucción de células de inflamación (neutrófilos), incrementando la viscosidad de las secreciones, disminuyendo aún más el aclaramiento pulmonar y contribuyendo a perpetuar el círculo vicioso de inflamación-infección-obstrucción (Fig. 3.1).

Muchos de los signos clínicos de la FQ (moco espeso, reducción del aclaramiento mucociliar, congestión de la vía aérea, tos, disnea) son atribuidos a las anomalías secretoras de fondo. Otros signos (deterioro progresivo de la función respiratoria, mayor espesamiento de las secreciones, congestión exacerbada pulmonar, incremento de la tos y disnea, cambios en la cantidad y características del esputo) son resultado de mecanismos

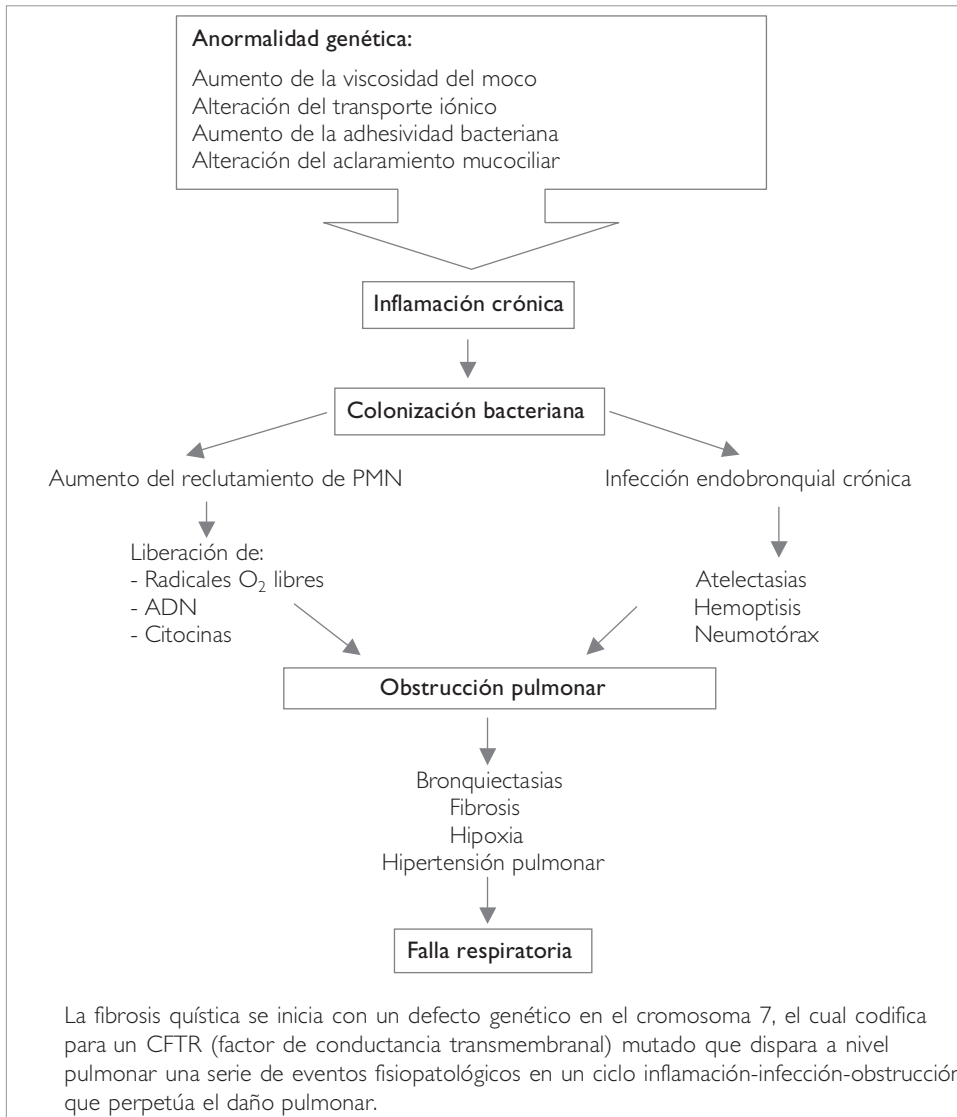


Figura 3.1. Cascada fisiopatológica del problema respiratorio en la FQ.

de defensa secundarios: hiperrespuesta inflamatoria e inmune local del huésped.

INTERACCIÓN DEL CFTR CON OTROS CANALES EPITELIALES

En la membrana apical de las células epiteliales del pulmón normal, la CFTR ejerce un efecto inhibitorio tónico en el transporte de

Na a través del canal epitelial de sodio (ENaC). En ausencia de CFTR, una absorción sodio-dependiente acelerada por el ENaC, depleta el líquido periciliar e interfiere con el proceso mecánico del transporte de moco; con el tiempo, la secreción persistente de moco junto con la depleción en el volumen del líquido que recubre la vía aérea causa formación de placas de moco deshidratado favoreciendo la infección

crónica. La falla en los mecanismos de aclaramiento por los sistemas de defensa innatos junto con el transporte anormal de iones lleva a un círculo vicioso crónico de infección e inflamación intraluminal, característico en la FQ.²⁶ Una intervención farmacológica a nivel de los ENaC podría restaurar el volumen del líquido periciliar, rehidratar las placas de moco y mejorar la función de aclaramiento del escalador mucociliar.

La CFTR interviene directamente en la regulación de otros canales iónicos, los canales ORCC (*outwardly rectifying chloride channel*), alterando la fisiología celular, así como también tiene un papel fundamental en la regulación de canales de cloro activados por calcio.²⁷

En resumen, el CFTR normal funciona como un regulador de los canales de Na y Cl dependientes de AMP cíclico, estableciendo un balance entre la absorción de Na y la secreción de Cl y HCO₃, para hidratar en forma adecuada la superficie de las vías aéreas.

CRITERIOS PARA DIAGNÓSTICO POR ANÁLISIS MUTACIONAL

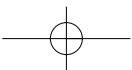
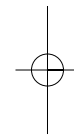
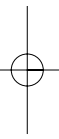
El diagnóstico de FQ está basado en una combinación de características clínicas específicas y evidencia de disfunción del CFTR, demostrada por la prueba del sudor, el estudio mutacional o la medición de la diferencia de potencial de membrana nasal. La clonación del gen responsable de la FQ y la identificación de sus mutaciones ha permitido realizar el diagnóstico mutacional mediante técnicas de biología molecular en un número creciente de pacientes. Para establecer el diagnóstico de FQ es necesario considerar lo siguiente:²⁸

- a) Es deseable realizar el estudio mutacional en todo paciente con FQ.
 - b) Para confirmar el diagnóstico de FQ es necesario identificar el gen CFTR mutado en ambos alelos (homocigoto).
 - c) En ausencia de síntomas relacionados con FQ la identificación de una mutación en uno de los alelos y la exclusión de una mutación relacionada con FQ en el otro alelo descarta la enfermedad y solamente identifica al individuo como portador. En presencia de síntomas la identificación de una mutación en uno de los alelos, obliga a establecer el diagnóstico mediante otras pruebas de disfunción del CFTR.
 - d) Un individuo puede tener la misma mutación en sus dos alelos, (p. ej., delta F508/delta F508), o bien dos mutaciones diferentes en cada uno dos alelos FQ (p. ej., delta F508/G542X). En cualquier caso el diagnóstico de FQ se confirma.
 - e) La imposibilidad de identificar mutaciones relacionadas con la FQ en un paciente no descarta el diagnóstico. Es necesario recordar que la sensibilidad del estudio mutacional está en relación directa con el número de mutaciones estudiadas.
 - f) El estudio que confirma el diagnóstico de FQ es la determinación de las concentraciones de cloro en el sudor (estándar de oro).
 - g) El análisis mutacional puede ser utilizado para confirmar el diagnóstico, detectar portadores, para consejo genético, como predictivo de ciertas características fenotípicas (insuficiencia pancreática), como estudio complementario al tamizaje neonatal para aumentar su sensibilidad y en protocolos de investigación.
- Es necesario desarrollar paneles de mutaciones adecuados a las características genéticas de nuestra población a un bajo costo, que permitan aumentar la sensibilidad del estudio y de esta forma conocer mejor el comportamiento y las características epidemiológicas de nuestra población con FQ.

BIBLIOGRAFÍA

1. Welsh MJ, Ramsey BW, Accurso F, Cutting G. Cystic fibrosis. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editores. The metabolic and molecular basis of inherited diseases. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 5121-88.
2. Grebe TA, Seltzer WK, DeMarchi J, Silva DK, Doane WW. Genetic analysis of Hispanic individuals with cystic fibrosis. Am J Hum Genet. 1994; 54: 443-6.
3. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, y col. Identification of the cystic fibro-

- sis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science*. 1989; 245: 1066-72.
4. Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, y col. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science*. 1989; 245: 1073-80.
 5. Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B, Drumm ML, y col. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science*. 1989; 245: 1059-65.
 6. Anderson MP, Welsh MJ. Regulation by ATP and ADP of CFTR chloride channels that contain mutant nucleotide-binding domains. *Science*. 1992; 257: 1701-4.
 7. Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium: population variation of common cystic fibrosis mutations. *Hum Mutat*. 1994; 4: 167-77.
 8. Kerem E, Kalman YM, Yahav Y, Shoshani T, Abeliovich D, y col. Highly variable incidence of cystic fibrosis and different mutation distribution among different Jewish ethnic groups in Israel. *Hum Genet*. 1995; 96: 193-7.
 9. Rozen R, Schwartz RH, Hilman BC, Stanislovits P, y col. Cystic fibrosis mutations in North American populations of French ancestry: analysis of Quebec French-Canadian and Louisiana Acadian families. *Am J Hum Genet*. 1990; 47: 606-10.
 10. Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium 2006; <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>
 11. Flores-Martínez SE, Dean M, Saiki RK, Gallegos-Arréola MP, Morán-Mogel MC, Sánchez-Corona J. Molecular analysis of northwestern Mexican patients with cystic fibrosis: screening of 10 known mutations. *Mutations in brief no. 185. Hum Mutat*. 1998; 12: 217-8.
 12. Orozco L, Velázquez R, Zielenski J, Tsui LP, y col. Spectrum of CFTR mutations in Mexican cystic fibrosis patients: identification of five novel mutations (W1098C, 846delT, P750L, 4160insGGGG and 297-IG-A). *Hum Genet*. 2000; 106: 360-5.
 13. Pérez MM, Luna MC, Pivetta OH, Keyeux G. *J Cyst Fibros*. 2007; 6 : 194-208.
 14. Hyde SC, Emsley P, Hartshorn MJ, Mimmack MM, Gileadi U, y col. Structural model of ATP-binding proteins associated with cystic fibrosis, multidrug resistance and bacterial transport. *Nature*. 1990; 346: 362-5.
 15. Ostedgaard L, Baldursson O, Welsh MJ. Regulation of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator Cl⁻ channel by its R domain. *J Biol Chem*. 2001; 276: 7689-92.
 16. Anderson MP, Welsh MJ. Regulation by ATP and ADP of CFTR chloride channels that contain mutant nucleotide-binding domains. *Science*. 1992; 257: 1701-4.
 17. Anderson MP, Berger HA, Rich DP, Gregory RJ, Smith AE, Welsh MJ. Nucleoside triphosphates are required to open the CFTR chloride channel. *Cell*. 1991; 67: 775-84.
 18. Englehardt JF, Yankaskas JR, Ernst SA, y col. Submucosal glands are the predominant site of CFTR expression in the human bronchus. *Nat Genet*. 1992; 2: 240-7.
 19. Hanrahan JW. Role of airway fluid ionic composition in cystic fibrosis disease. *Pediatr Pulmonol*. 1998; 15 Suppl 1B: 154-5.
 20. Jiang C, Finkbeiner WE, Widdicombe JH, y col. Altered fluid transport across airway epithelium in cystic fibrosis. *Science*. 1993; 262: 424-7.
 21. Quinton PM. Viscosity versus composition in airway pathology. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994; 149: 6-7.
 22. Stutts MJ, Canessa CM, Olsen JC, y col. CFTR as a cAMP-dependent regulator of sodium channels. *Science*. 1995; 269: 847-50.
 23. Welsh MJ, Smith AE. Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis. *Cell*. 1993; 73: 1251-4.
 24. Sheppard DN, Rich DP, Ostedgaard L, Gregory RJ, Smith A, Welsh MJ. Mutations in CFTR associated with mild-disease-from Cl⁻ channels with altered pore properties. *Nature*. 1993; 362: 160-4.
 25. Tsui L-C, Durie P. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Hosp Pract*. 1997; 32: 115-42.
 26. Donaldson SH, Boucher RC. Update on pathogenesis of cystic fibrosis lung disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2003; 9: 486-91.
 27. Tarran R, Loewen ME, Paradiso Am, y col. Regulation of murine airway surface liquid volume by CFTR and Ca²⁺-activated Cl⁻ conductances. *J Gen Physiol*. 2002; 120: 407-18.
 28. The diagnosis of cystic fibrosis: Consensus Statement. Consensus Conferences. Cystic Fibrosis Foundation. Vol VII, Section I. 1996.



CAPÍTULO 4

DIAGNÓSTICO

Fibrosis quística (FQ) es una enfermedad multisistémica que suele iniciar sus síntomas en los primeros años de vida, y cuyos criterios diagnósticos clásicos se relacionan con: a) elevación de los niveles de cloro en sudor; b) enfermedad pulmonar obstructiva crónica; c) insuficiencia pancreática exocrina y d) historia familiar positiva. Para realizar el diagnóstico es necesario en la mayoría de los casos una prueba en sudor positiva más uno de los otros criterios. Sin embargo, es un padecimiento con fenotipos diversos, producto de más de 1 500 mutaciones identificadas en el gene CFTR y que a veces necesita un alto índice de sospecha para llegar al diagnóstico.

PATOGENIA DE LA GLÁNDULA DEL SUDOR

FQ es una enfermedad provocada por anomalías en el transporte iónico, incluyendo una conductancia reducida del cloro (Cl) transepitelial y un incremento en la tasa basal de absorción de sodio (Na). Normalmente el canal CFTR localizado en el conducto glandular es capaz de reabsorber Cl del sudor, un CFTR mutado será incapaz de cumplir con esta función; ello constituye la principal alteración fisiopatológica en FQ, mediante la cual se eliminan grandes cantidades de Cl y Na a través del sudor. El defecto es capaz de provocar incluso alteraciones hidroelectrolíticas que en un momento pueden poner en riesgo la estabilidad cardiocirculatoria del paciente. La alcalosis metabólica hipoclorémica persistente puede ser consecuencia de este defecto en la secreción de electrolitos.¹

MÉTODOS Y TAMIZ NEONATAL

Actualmente se conocen bien las bases genéticas de la enfermedad, por lo que el diagnóstico de FQ se basa en criterios clínicos (fenotipo) sugestivos o antecedente familiar y se corrobora al demostrar disfunción del CFTR por uno de los siguientes métodos:²

- a) Dos pruebas de sudor en días alternos, realizadas por iontoforesis con pilocarpina por el método de Gibson y Cooke, donde se demuestre elevación en los niveles de Cl o Na.³
- b) Identificar la mutación CFTR en ambos alelos.^{4,5}
- c) Incremento en la diferencia en el potencial transepitelial de membrana nasal.^{6,7}

La disponibilidad de estos estudios ha permitido expandir el conocimiento sobre el amplio espectro clínico de la enfermedad para detectar casos leves o de presentación atípica. Por otro lado, el diagnóstico neonatal a través del tamiz metabólico ampliado,⁸ permite un diagnóstico temprano, antes de que aparezcan síntomas clínicos. En países como México, el tamiz neonatal representa una oportunidad única de mejorar el subdiagnóstico y la morbilidad de FQ.

Los beneficios del tamiz neonatal en la FQ incluyen: a) intervención nutricional temprana con mejor pronóstico; b) la oportunidad de un diagnóstico temprano, de identificar e iniciar tratamiento para el problema respiratorio; c) consejo genético y apoyo emocional para la familia, y d) la posibilidad de evitar complicaciones graves de la enfermedad. Sin embargo, Siret y colaboradores⁹ (Nivel IIb) no encontraron diferencia en la función pulmonar entre los pacientes diagnosticados por

tamiz neonatal con respecto a los que el diagnóstico se hizo por evidencia de síntomas y prueba en sudor positiva. Tampoco hubo diferencia en la frecuencia de infección por *Pseudomonas aeruginosa* entre ambos grupos.

Las técnicas para tamiz neonatal utilizadas por la mayoría de los grupos emplean una combinación inicial de tripsina inmunorreactiva (TIR) elevada en sangre, seguida de análisis del ADN para identificar las mutaciones más frecuentes del CFTR.¹⁰ La elección de las mutaciones del gene CFTR incluidas en la prueba dependerán de la composición étnica de la población a estudiar.¹¹ La tasa de falsos negativos es generalmente menor de 5% y la especificidad es alta.¹² Se recomienda un segundo estudio para poblaciones donde las mutaciones mas frecuentes del gene CFTR tienen baja frecuencia, a fin de aumentar su sensibilidad.¹³

Existen documentadas características fenotípicas muy particulares, que sugieren el diagnóstico de FQ y por lo tanto requieren

que éste sea corroborado mediante estudio del sudor (Cuadro 4.1). Estas características sirven como punto de referencia en la mayoría de los casos; sin embargo, es un hecho que aproximadamente 2% de los individuos con FQ tiene un cuadro leve con cifras de Cl en sudor normales.¹⁴

EXAMEN DEL SUDOR

MÉTODO DE GIBSON Y COOKE

La determinación del Cl en el sudor por el método de iontoforesis cuantitativa con pilocarpina descrito por Gibson y Cooke,³ es considerado como el método bioquímico mas concluyente para confirmar el diagnóstico de FQ.^{14,15} Consiste en introducir una cantidad conocida de pilocarpina en la piel a través de una pequeña corriente eléctrica de 5 mAmp (iontoforesis), a fin de estimular las glándulas del sudor. La muestra de sudor

Cuadro 4.1. Características fenotípicas consistentes con el diagnóstico de FQ

1. Enfermedad sinopulmonar crónica
 - a) Colonización/infección persistente con patógenos característicos, incluyendo: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* (mucoide o no mucoide), *Haemophilus influenzae* no tipificable y *Burkholderia cepacia*
 - b) Tos crónica y producción de esputo
 - c) Anormalidades persistentes en la radiografía de tórax (bronquiectasias, atelectasias, infiltrados, sobredistensión)
 - d) Obstrucción aérea con sibilancias y atrapamiento de aire
 - e) Evidencia de obstrucción en la pruebas de función respiratoria
 - f) Anormalidades radiológicas/tomográficas de los senos paranasales, pólipos nasales
 - g) Acropaquias (hipocratismo digital)
2. Anormalidades gastrointestinales y nutricionales
 - a) Intestinales; íleo meconial, síndrome de obstrucción intestinal distal (SOID), prolapso rectal
 - b) Pancreáticas; insuficiencia pancreática, pancreatitis recurrente
 - c) Hepáticas; enfermedad hepática crónica con evidencia clínica o histológica de cirrosis biliar focal o cirrosis multilobular
 - d) Nutricionales; desnutrición proteicoalórica, hipoproteinemia y edema; complicaciones secundarias a deficiencia de vitaminas liposolubles
3. Síndromes perdedores de sal: depleción aguda de sal, alcalosis metabólica
4. Anormalidades urogenitales masculinas con azoospermia obstructiva

Adaptado de Rosenstein.²

(50 a 100 mg) es colectada, pesada y en ella se determinan las concentraciones de sodio y/o cloro, ya sea mediante un clorímetro o por el método de Schales y Schales.¹⁴

Resultados en la determinación de Cl menores a 40 mmol/L en una muestra de 100 mg de sudor, descartan el diagnóstico; un resultado entre 40 y 60 mmol/L de Cl es dudoso y resultados mayores a 60 mmol/L en dos determinaciones distintas, confirman el diagnóstico.^{14,16} El 99% de los sujetos homocigotos para el gene de FQ tiene concentraciones de Cl mayores de 60 mmol/L¹⁸ y 2% de los pacientes con FQ presenta un cuadro atípico con niveles de Cl en sudor normales.¹⁴⁻¹⁶

Cuando el procedimiento se realiza en forma correcta, el examen del sudor es extremadamente confiable (más de 95%). La mayoría de los errores en los resultados se debe a: a) inadecuada colección del sudor, b) la piel no se limpió en forma correcta, c) por evaporación o concentración de la muestra durante su recolección o pesaje, d) transportación o manipulación inadecuada, e) errores en el peso de la muestra de sudor (50 a 100 mg de sudor) o en el análisis de los electrólitos.¹⁴

Debe recordarse que la administración de ciertos medicamentos (esteroides, diuréticos), soluciones parenterales y/o alimentación parenteral, pueden alterar los resultados. De igual forma, existen procesos patológicos, que si bien desde el punto de vista clínico no deberían ser confundidos con FQ, las cifras de Cl en sudor pueden estar elevadas (Cuadro 4.2). En la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana el resultado del sudor puede ser normal o elevado, pero los datos clínicos pueden ocasionar confusiones.²

En los casos en que los resultados sean dudosos, deberá repetirse el estudio tratando de colectar la mayor cantidad de sudor posible, ya que las concentraciones de Cl y Na en el sudor se incrementan en forma proporcional a la cantidad del mismo y no al tiempo de recolección. Cuando un paciente con cuadro clínico sugestivo es persistentemente dudoso o negativo en los resultados del examen de sudor, deberá considerarse como un caso atípico y recurrir a los siguientes estudios alternativos para tratar de establecer el diagnóstico¹⁵ (C):

Cuadro 4.2. Procesos patológicos que pueden cursar con elevación de las cifras de cloro en el sudor²

- a) Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana
- b) Insuficiencia adrenal no tratada
- c) Displasia ectodérmica
- d) Síndrome de colestasis familiar
- e) Hipoparatiroidismo
- f) Fucosidosis
- g) Enfermedad por almacenamiento de glucógeno tipo I
- h) Deficiencia de glucosa-6-fosfato
- i) Hipotiroidismo
- j) Desnutrición
- k) Síndrome maúrico
- l) Mucopolisacaridosis
- m) Diabetes insípida nefrogénica
- n) Nefrosis

Muchos de estos procesos patológicos son raros o infrecuentes; sin embargo, deben tomarse en consideración ante un resultado positivo de cloro en el sudor. Por otro lado, cuando un paciente se encuentra recibiendo esteroides o con alimentación parenteral el resultado de la prueba del sudor deberá repetirse una vez discontinuado el tratamiento.

1. Microbiología del tracto respiratorio.
2. Pruebas de función respiratoria.
3. Radiografía de tórax y tomografía computarizada en búsqueda de bronquiectasias.
4. Evaluación de senos paranasales: radiografía, tomografía computarizada.
5. Valoración cuantitativa de la función pancreática.
6. Estudio de mutaciones (biología molecular).
7. Evaluación del tracto genital masculino:
 - a) Análisis del semen.
 - b) Examen urológico.
 - c) Ultrasonido.
 - d) Exploración escrotal.
8. Determinación de inmunoglobulinas séricas (IgG alta).
9. Pruebas de función hepática, incluyendo colesterol sérico y gamma-glutamyl transpeptidasa.
10. Diferencia de potencial de membrana nasal.

11. Exclusión de otros diagnósticos:

- a) Alteraciones de la función y estructura ciliar.
- b) Estado inmunológico.
- c) Alergia.
- d) Infección.

Cuando la determinación de los niveles de Cl en sudor son persistentemente negativos y/o dudosos, es necesario fundamentar el diagnóstico de FQ mediante pruebas alternativas.

CONDUCTIVIDAD

La prueba de sudor por el método de Gibson y Cooke con titulación cuantitativa de Cl ha sido utilizada como prueba diagnóstica desde 1959; sin embargo, el método es complejo, toma tiempo considerable, requiere de personal capacitado y con alto riesgo de errores volumétricos y gravimétricos. A pesar de ello continúa siendo el método estándar para el diagnóstico de la FQ.¹⁴⁻¹⁶

El estudio del sudor por el método de conductividad representa una alternativa para el diagnóstico mucho más accesible y que correlaciona bien con los resultados obtenidos por titulación de Cl.¹⁷⁻¹⁹ Actualmente un gran porcentaje de centros de FQ en Europa y Estados Unidos utilizan este método,²⁰ a pesar de lo cual, no ha sido aprobado por la *Cystic Fibrosis Foundation* y el *National Committee for Clinical Laboratory Standards* (NCCLS) como método diagnóstico definitivo. Recientemente Lezana y colaboradores²¹ compararon los resultados de ambos métodos (titulación y conductividad) en un grupo de 3 834 sujetos con sospecha clínica de FQ. Los resultados mostraron una excelente correlación entre ambos métodos, con una sensibilidad de 99.66% y especificidad de 100% del método de conductividad para confirmar el diagnóstico de FQ con valores de corte mayores de 90 mmol/L. La sensibilidad del método de conductividad para excluir el diagnóstico de FQ con un valor de corte menor de 75 mmol/L, fue de 99.25% y especificidad de 93.37%. De acuerdo a este estudio, valores de conductividad menores de 75 mmol/L excluyen el diagnóstico de FQ y valores mayores de 90 mmol/L con-

firman el diagnóstico; los valores entre 76 y 89 mmol/L deben ser considerados como dudosos.

Recomendaciones para el estudio del sudor^{14,15}

1. El laboratorio debe realizar la prueba del sudor por el método de iontoforesis con pilocarpina conforme a los lineamientos del documento C34-A2, publicado por el NCCLS (www.nccls.org) (A).
2. La muestra de sudor debe ser cuantitativamente analizada para Cl utilizando uno de los siguientes métodos (A):
 - a) Titulación de cloro mediante clorimetría.
 - b) Titulación manual por el procedimiento de Schales y Schales con nitrato de mercurio.
 - c) Equipos automatizados usando electrodos de ion selectivo. (Estos analizadores pierden sensibilidad cuando la concentración de electrólitos es baja).
3. Los valores de referencia para el método de titulación de Cl son (A):
 - a) Menor de 40 mmol/L: negativo.
 - b) De 40 a 60 mmol/L: dudoso.
 - c) Mayor de 60 mmol/L: positivo.
4. Alternativamente podrá utilizarse el método de conductividad (C), con los siguientes valores de referencia:
 - a) Menor de 75 mmol/L: negativo.
 - b) De 75 a 90 mmol/L: dudoso.
 - c) Mayor de 90 mmol/L: positivo.
5. La edad mínima para realizar la prueba del sudor es de 48 horas (B).
6. Todo resultado positivo deberá ser repetido en las siguientes 48 horas; en caso de persistir positivo, se confirma el diagnóstico (A).
7. Los resultados dudosos requieren de repetición del estudio; si persiste dudoso deberán realizarse estudios adicionales para confirmar o descartar el diagnóstico. Dos resultados dudosos o negativos no excluyen el diagnóstico de FQ (B). Los casos atípicos representan 2% de los casos aproximadamente.
8. Solamente podrán ser utilizados los brazos y las piernas como sitios de recolección de la muestra de sudor. La iontoforesis

no deberá ser realizada en el tórax o el abdomen (C).

9. La muestra de sudor deberá recolectarse en gasa, papel filtro o en el colector Wescor Macroduct posterior a la estimulación con pilocarpina (B).
10. El sudor deberá ser recolectado por un tiempo *no mayor* a los 30 minutos (A).
11. La muestra mínima aceptable para el análisis, obtenida de una superficie de 46 por 46 milímetros es de 75 mg colectada en 30 minutos con gasa o papel filtro. Cuando se utiliza el sistema colector Wescor Macroduct la muestra mínima aceptable es de 15 μ L, colectados en 30 minutos (A).
12. Se recomienda que la recolección y el análisis de la muestra se realicen por duplicado (C).
13. No deben sumarse muestras insuficientes para realizar el análisis (C).
14. Deberá minimizarse la evaporación y contaminación de la muestra durante su recolección y procesamiento analítico (A).
15. En cada prueba deben realizarse controles positivos (A).
16. Cifras de Cl en sudor mayores de 160 mmol/L no son fisiológicamente posibles (A).
17. Los estudios de Cl en sudor deben ser realizados de preferencia por el mismo personal.

ESTUDIO MOLECULAR

La correlación genotipo-fenotipo ha probado ser inconsistente, incluso para mutaciones específicas asociadas con un cuadro típico de FQ. Pacientes homocigotos para la mutación Δ F508, incluso dentro de una misma familia, tienen características fenotípicas y grados de afección distintos.²² La variabilidad fenotípica es distinta incluso entre individuos portadores de mutaciones graves, por lo que el estudio molecular para identificar mutaciones del CFTR tiene una sensibilidad dependiente del número de mutaciones estudiadas en un paciente.

Para hacer el diagnóstico de FQ mediante estudio molecular, es necesario identificar una mutación del gene CFTR relacionada con FQ en cada uno de los alelos del paciente (véase capítulo de Genética y biología molecular).

ESTUDIO DEL POTENCIAL DE MEMBRANA NASAL *IN VIVO*

El epitelio respiratorio, incluyendo el nasal, regula la composición del líquido que recubre la vía aérea mediante el transporte activo de iones, específicamente Cl y Na. Este transporte de iones genera una diferencia de potencial eléctrico transepitelial, el cual puede ser medido *in vivo*.²³

Las anomalías del transporte iónico en el epitelio respiratorio del paciente con FQ están asociadas con un potencial eléctrico diferente al de los individuos normales, lo cual ha sido utilizado como herramienta para discriminar casos dudosos de la enfermedad y para estudios de investigación.²⁴

Son tres las características que distinguen al paciente con FQ: a) una diferencia de potencial basal alta; b) una caída amplia de la diferencia de potencial después de la perfusión nasal con un inhibidor del canal de Na (amiloride); c) poca o nula recuperación de la diferencia de potencial cuando se perfunde a través de la nariz una solución libre de Cl con isoproterenol, lo cual refleja una ausencia de secreción de Cl mediada por el CFTR.⁶

La diferencia de potencial de membrana nasal es una prueba sensible de transporte de electrólitos que puede ser utilizada como apoyo o para excluir el diagnóstico de FQ.⁷ El estudio de diferencia de potencial de membrana nasal, como el examen del sudor, no debe llevarse a cabo en recién nacidos menores de 48 horas de vida.²⁰ Debe ser realizado con un equipo validado y con protocolos bien definidos.^{2,7}

El amplio rango de anomalías presentes en niños con FQ, sugiere que el diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno tienen el potencial de influir favorablemente en el fenotipo de la enfermedad en diversas áreas incluyendo crecimiento, estado nutricional, infección e inflamación respiratoria, morbilidad por complicaciones pulmonares, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y otras complicaciones.

Un diagnóstico oportuno influirá directamente en las expectativas de vida del paciente; su retraso llevará a un mayor daño pulmonar, falla de crecimiento y desnutrición grave. Una intervención terapéutica

temprana necesariamente llevará a un mejor pronóstico, evitará otros diagnósticos y terapias innecesarias, inadecuadas y costosas, resuelve la incertidumbre de los padres que inician el proceso de ajuste y aprendizaje y finalmente podrá darse un consejo genético adecuado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Beckerman RC, Taussig LM. Hypoelectrolytemia and metabolic alkalosis in infants with cystic fibrosis. *Pediatrics*. 1979; 63: 580-3.
2. Rosenstein BL. Cystic fibrosis diagnosis: new dilemmas for an old disorder. *Pediatr Pulmonol*. 2002; 33: 83-4.
3. Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics*. 1959; 23: 545-9.
4. Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium 2006; <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>
5. Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium; population variation of common cystic fibrosis mutations. *Human Genet*. 1994; 4: 167-77.
6. Knowles MR, Paradiso AM, Boucher RC. In vivo nasal potential difference: techniques and protocols for assessing efficacy of gene transfer in cystic fibrosis. *Hum Gene Ther*. 1995; 6: 445-55.
7. Schuler D, Sermet-Gaudelus I, Wilschanski M, Ballman M, Dechaux M, Edelman A, y col. Basic protocol for transepithelial nasal potential difference measurements. *J Cyst Fibros*. 2004; 3 Suppl 2: 151-5.
8. Wilcken B, Wiley V, Sherry G, Bayliss U. Neonatal screening for cystic fibrosis: a comparison of two strategies for case detection in 1.2 million babies. *J Pediatr*. 1995; 127: 965-70.
9. Siret D, Bretaudeau G, Branger B, y col. Comparing the clinical evolution of cystic fibrosis screened neonatally to that of cystic fibrosis diagnosed from clinical symptoms: a 10-year retrospective study in a French region (Brittany). *Pediatr Pulmonol*. 2003; 35: 342-9.
10. Kosciak RL, Farrell PM, Kosorok MR, y col. Cognitive function of children with cystic fibrosis: deleterious effects of early malnutrition. *Pediatrics*. 2004; 113: 1549-58.
11. Wang SS, O'Leary LA, FitzSimmons MJ. The impact of early cystic fibrosis diagnosis on pulmonary function in children. *J Pediatr*. 2002; 141: 804-10.
12. Wang L, Freedman SD. Laboratory tests for the diagnosis of cystic fibrosis. *Am J Clin Pathol*. 2002; 117 Suppl: S109-S115.
13. Southern KW, Littlewood JM. Newborn screening programmes for cystic fibrosis. *Pediatr Respir Rev*. 2003; 4: 299-305.
14. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Sweat testing: sample collection and quantitative analysis; approved guideline. Publication No C34-A2.
15. Concepts in Care. The diagnosis of cystic fibrosis: Consensus Statement. Consensus Conferences. Cystic Fibrosis Foundation, Bethesda, Maryland. Vol VII, section I. 1996.
16. Shwachman H, Mahmoodian A, Neff RK. The sweat test: sodium and chloride values. *J Pediatr*. 1981; 98: 576-8.
17. Hammond KB, Turcios NL, Gibson LE. Clinical evaluation of the macroduct sweat collection system and conductivity analyzer in the diagnosis of cystic fibrosis. *J Pediatr*. 1994; 124: 255-60.
18. Sánchez ID, Perret CP, Kilbach MR, Schwerter MTM, Quiroga TG. Comparación entre dos métodos de determinación del test del sudor en el diagnóstico de fibrosis quística. *Rev Chilena Pediatr*. 1999; 70: 281-7.
19. Heeley ME, Wolf DA, Heeley AF. Indirect measurements of sweat electrolyte concentration in the laboratory diagnosis of cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 2000; 82: 420-4.
20. LeGrys VA. Sweat analysis proficiency testing for cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2000; 30: 476-80.
21. Lezana JL, Vargas MH, Karam BJ, Aldana RS, Furuya ME. Sweat conductivity and chloride titration for cystic fibrosis diagnosis in 3834 subjects. *J Cystic Fibrosis*. 2003; 2: 1-7.
22. Lester LA, Kraut J, Lloyd-Still J, y col. Delta F508 genotype does not predict severity in an ethnically diverse cystic fibrosis population. *Pediatrics*. 1994; 93: 114-8.
23. Boucher RC. Human airway ion transport. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994; 150: 271-81.
24. Alton EFWF, Currie D, Logan-Sinclair R, Warner JO, Hodson ME, Geddes DM. Nasal potential difference: a clinical diagnostic test for cystic fibrosis. *Eur Respir*. 1990; 3: 922-6.

CAPÍTULO 5

ENFERMEDAD PULMONAR

La enfermedad pulmonar crónica es la mayor causa de morbilidad en el paciente con fibrosis quística (FQ). Las mutaciones del gene CFTR resultan en una secreción epitelial de cloro (Cl) dependiente de AMP cíclico alterado y un incremento en la absorción de sodio (Na) en el epitelio de la vía aérea.

Los estudios *post mortem* de neonatos fallecidos por íleo meconial, muestran tapones mucosos en los bronquiolos terminales con enfisema secundario a obstrucción, aunque sin signos de infección o inflamación.¹ Por otro lado, observaciones indican que existe una regulación anormal del líquido que recubre la vía aérea y que la falla en el transporte de moco juega un papel crucial en la compleja fisiopatología de la enfermedad.^{2,3}

INTERACCIÓN DEL CFTR EN EL PROCESO INFLAMATORIO CRÓNICO DE LA VÍA RESPIRATORIA

Tradicionalmente se ha pensado que la inflamación de la vía aérea en pacientes con FQ es resultado de una respuesta a la infección; sin embargo, los diferentes estudios han demostrado que tanto la inflamación como la infección son eventos tempranos en el curso de la enfermedad pulmonar, presentes incluso en niños sin sintomatología pulmonar clínicamente evidente.^{4,5}

En FQ existe un transporte anormal de electrolitos en la membrana apical de las células epiteliales, con una conductancia trans-epitelial de Cl reducida y un incremento en el ritmo basal de absorción de Na. Además se ve afectada la liberación de ATP y la expresión

de mediadores epiteliales de inflamación (RANTES, IL-8, IL-10 y óxido nítrico). Aunque numerosas teorías han sido propuestas para explicar la fisiopatología de la enfermedad pulmonar en FQ, la evidencia actual sugiere que la depleción del volumen del líquido que recubre la superficie epitelial (líquido periciliar) con la consecuente adhesión de placas de moco en la superficie de la vía aérea, inicia la compleja cascada de eventos que culminan en infección crónica, bronquiectasias y falla respiratoria.⁵

La enfermedad pulmonar en pacientes con FQ está asociada con inflamación de la vía aérea baja dominada por neutrófilos, un incremento en la concentración de citocinas proinflamatorias y elastasa del neutrófilo, incluso entre lactantes con cuentas de unidades formadoras de colonias de *Pseudomonas aeruginosa* menores a 5×10^4 en el líquido de lavado broncoalveolar.^{6,7}

Los neutrófilos activados son las células efectoras primarias en la patogenia de la enfermedad pulmonar en FQ, liberando cantidades masivas de elastasa y otras proteasas que sobrepasan las defensas locales del huésped, incluyendo α_1 -antitripsina y el inhibidor de la proteasa secretora del neutrófilo. El neutrófilo al degradarse libera grandes cantidades de ADN de alto peso molecular, que incrementa la viscosidad de las secreciones endobronquiales y reduce el aclaramiento mucociliar.⁸

Los mediadores críticos que favorecen la migración de neutrófilos en el pulmón con FQ incluyen IL-8, factor de necrosis tumoral α (FNT- α) e IL-1, quimioatrayentes derivados del complemento y leucotrieno B₄.^{9,10} La síntesis de estas citocinas es promovida por la transcripción del factor nuclear kappa β (NF κ β) el cual juega un importante papel en la señalización

intracelular para la producción de citocinas proinflamatorias. Otras citocinas antiinflamatorias como la IL-10, la proteína receptora antagonista de IL-1 y el receptor soluble del FNT- α están subregulados en las vías aéreas del paciente con FQ. La principal función de la IL-10 es incrementar la síntesis del inhibidor del NF κ B; por lo tanto, la disminución de esta interleucina provoca incremento de citocinas proinflamatorias debido a una menor inhibición del NF κ B.¹¹

La IL-8 producida por células epiteliales estimuladas, macrófagos y neutrófilos, parece ser el principal quimioatrayente y mediador de neutrófilos en la vía aérea en FQ. La IL-1- β , el FNT- α , la elastasa del neutrófilo, así como los lipopolisacáridos y antígenos de *P. aeruginosa* pueden estimular la producción adicional de IL-8 para sostener la migración de neutrófilos, con un estímulo adicional de los procesos oxidativos y secretorios del neutrófilo por el FNT- α .^{9,12}

Las metaloproteinasas de matriz extracelular (MMP) son un grupo de endopeptidasas calcio y zinc dependientes, involucradas en el daño y reparación tisular, migración celular, intercambio de componentes de la matriz extracelular y juegan un importante papel en el proceso normal de remodelación. Se han descrito más de 20 MMP, las cuales son inactivadas por inhibidores tisulares específicos. Aunque su papel en la enfermedad pulmonar en FQ no ha sido suficientemente demostrado, su incremento perpetúa el ciclo de inflamación y daño pulmonar característico en FQ, como lo demuestra el hecho de encontrar incremento de MMP-8 y MMP-9 derivadas de neutrófilos en el líquido de lavado broncoalveolar de pacientes con FQ y enfermedad pulmonar leve.¹³

La enfermedad pulmonar en FQ puede tener heterogeneidad regional lo cual dificulta establecer una relación entre la infección respiratoria inicial y la respuesta inflamatoria. Existe evidencia tomográfica de inflamación/infección regional y aun bronquiectasias en niños con FQ estable.^{14,15}

En efecto, la vía aérea del paciente con FQ presenta una respuesta inflamatoria primaria prolongada, usualmente observada en infecciones agudas. La respuesta inflamatoria

del huésped es incapaz de madurar y promover una respuesta granulomatosa mediada por macrófagos, vista en otras infecciones crónicas. Se ha sugerido que esta respuesta inflamatoria permanece mediada por una interacción entre el patógeno y el epitelio de la vía aérea, más que por células T como parte de la respuesta inmune sistémica.⁹

PATOGENIA DE LA ENFERMEDAD PULMONAR

IMPACTO DEL CFTR DISFUNCIONAL EN LA FISIOLÓGÍA DE LA VÍA AÉREA Y EL ACLARAMIENTO MUCOCILIAR

El impacto de las alteraciones en el flujo transepitelial de iones sobre la composición iónica y el volumen del líquido en la superficie de la vía aérea del paciente con FQ debido a un CFTR disfuncional o ausente es tema de profundas investigaciones.

El líquido que cubre la vía aérea normal es isotónico y está formado por dos capas sobre la superficie epitelial, una capa mucosa (gel) y una capa de líquido periciliar (sol) con una altura o espesor de aproximadamente siete micras desde el cilio extendido. El volumen del líquido periciliar en la capa sol, está altamente regulado conforme al medio ambiente de la vía aérea, a fin de proveer una baja viscosidad para permitir el movimiento ciliar, así como lubricar las partículas de mucina formadoras de gel y secretadas desde la superficie celular. De esta forma, su volumen y espesor son mantenidos por un balance entre el ritmo de absorción del Na y la secreción de Cl. El exceso de líquido en la capa periciliar puede ser removido por los canales epiteliales de Na (ENaC); de manera opuesta, la inhibición de los ENaC provoca secreción de Cl controlada por la actividad del CFTR. En estas circunstancias puede especularse que en FQ la mayor actividad de los ENaC y la poca o nula actividad de los canales de Cl debido a un CFTR alterado, conducirá a una depleción de líquido periciliar asociado con un transporte anormal de moco.^{16,17} La capa mucosa (gel) está formada por mucinas de alto peso molecular cuyas propiedades están alteradas por el contenido de agua,

concentración de iones y pH. La diversidad de las largas cadenas de carbohidratos dentro del gel de mucina tienen sitios de unión para una gran variedad de partículas y bacterias (péptido salino sensibles), que posteriormente serán eliminadas o aclaradas de la vía respiratoria.¹⁸

Existe evidencia, en estudios tanto *in vitro* como *in vivo*, que sugieren que la depleción del volumen en el líquido que recubre la vía aérea es el factor que dispara la cascada de eventos que resulta en la enfermedad pulmonar en FQ, con una secuencia caracterizada por la depleción de volumen, concentración de mucinas en la capa mucosa, adhesión del moco a la superficie de la vía aérea, alteración en el aclaramiento ciliar y dependiente de la tos, inflamación, colonización por bacterias y formación de biofilmes.¹⁹

Las anomalías secretoras en FQ tienen profundas consecuencias clínicas y una etiología compleja, teniendo como base un defecto genético que impide la secreción de Cl hacia el líquido periciliar, con un incremento en la absorción de Na y HCO₃. Este desbalance electrolítico depleta el contenido de agua en el moco, cambia su contenido iónico e incrementa la osmolaridad, comprometiendo sus propiedades reológicas. Un defecto en la composición de fosfolípidos contribuye a alterar aún más estas propiedades y reduce la habilidad de las secreciones para limpiar la vía aérea de patógenos comunes, provocando un estado de infección recurrente e inflamación crónica de la vía aérea que rebasa los mecanismos de defensa y otros homeostáticos. Se presenta un reclutamiento excesivo de neutrófilos en la vía aérea, los cuales liberan grandes cantidades de elastasa, inhibiendo la fagocitosis mediada por complemento. La elastasa libre se une a la inmunoglobulina G, impidiendo su glucosilación y la opsonofagocitosis, estimula la producción de interleucina-8 y destruye el tejido pulmonar. Son liberadas grandes cantidades de ADN procedente de la destrucción de células de inflamación (neutrófilos), las cuales incrementan aún más la viscosidad de las secreciones, disminuyendo el aclaramiento pulmonar y contribuyendo a perpetuar el círculo vicioso de inflamación-infección-obstrucción.^{9,16,19}

La alteración en el contenido de Cl y Na como resultado de un defecto en el CFTR provoca en la vía aérea:

- a) La inactivación de péptidos antimicrobianos salino-sensibles (beta-defensinas HBD-1, HBD-2).
- b) Una alteración de la glucosilación de mucina, lo que podría predisponer a colonización pulmonar por *P. aeruginosa*.
- c) La alteración en la composición de fosfolípidos impidiendo el aclaramiento de secreciones. Los lípidos de la membrana plasmática de los polimorfonucleares que alcanzan la vía aérea, afectan el contenido lípido del moco.
- d) Un incremento en la osmolaridad del líquido periciliar, espesamiento de secreciones.
- e) Una hiperpolarización del interior de las células, inhibición del movimiento ciliar.

Todas las alteraciones reológicas del moco ocasionan una incapacidad para remover patógenos de la vía aérea, cuya presencia es capaz de provocar sobreproducción de mucinas a través de mecanismos de inflamación. Una vez que el patógeno ha invadido el sistema mucociliar, se establece la infección crónica, con una migración masiva de neutrófilos polimorfonucleares a la vía aérea desde el lecho vascular pulmonar, con la consecuente destrucción de las macromoléculas que constituyen la matriz del tejido conectivo pulmonar y células epiteliales debido a la liberación de elastasa.

Muchos signos clínicos de la FQ (moco espeso, reducción del aclaramiento mucociliar, congestión de la vía aérea, tos, disnea) son atribuidos a las anomalías secretoras de fondo. Otros signos (deterioro progresivo de la función respiratoria, exacerbación pulmonar, incremento en la tos y disnea, así como cambios en las características del esputo) son resultado de mecanismos de defensa secundarios; una hiperrespuesta inflamatoria e inmune a nivel local.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

El fenotipo en FQ está caracterizado por un amplio rango de anomalías que involucran varios órganos y sistemas. Estas anomalías pueden estar presentes desde etapas muy

tempranas de la vida y persistir a lo largo de ella, ser intermitentes o desarrollarse tardíamente. La mayoría de los casos de FQ se presentan con la tríada clásica de: a) enfermedad pulmonar obstructiva progresiva crónica con infección por patógenos respiratorios en una secuencia dependiente de la edad; b) insuficiencia pancreática exocrina; c) elevación en los niveles de Cl y Na en el sudor. Sin embargo, FQ es una enfermedad extremadamente pleomórfica, por lo que los síntomas iniciales y edad de presentación pueden variar ampliamente de un individuo a otro. De esta forma, los pacientes homocigotos para mutaciones clases I y II ($\Delta F508$, G542X, etc.), generalmente presentan insuficiencia pancreática grave y signos clínicos respiratorios tempranos.

Algunos pacientes experimentan, independientemente de un diagnóstico temprano y tratamiento apropiado, una rápida progresión de su enfermedad pulmonar, mientras que otros tendrán un curso más favorable y alcanzan la vida adulta. Es imposible predecir el desarrollo y progresión de FQ en un paciente, incluso cuando conocemos la mutación precisa de la proteína CFTR. Otros factores, tanto genéticos como ambientales, tienen un papel importante y muchas veces decisivo en el pronóstico de la enfermedad.

La enfermedad respiratoria en pacientes con FQ está caracterizada por la acumulación de secreciones espesas, secundaria al defecto iónico en el líquido que recubre la vía aérea, lo que inicialmente provoca afectación de la vía aérea pequeña y las glándulas submucosas, respetando intersticio así como espacios alveolares hasta etapas más tardías de la enfermedad. Los pulmones, incluyendo las glándulas mucosas, son histológicamente normales al nacimiento; solamente puede documentarse en ellos un incremento en el diámetro acinar de las glándulas mucosas traqueales, sugiriendo que la presencia de tapones mucosos en etapas tempranas de la vida precede cualquier evidencia de infección o inflamación.²⁰

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad pulmonar en FQ son variables en su edad de inicio, intensidad y forma de presentación. Los individuos afectados rara vez

manifestarán síntomas respiratorios durante el periodo de recién nacido, aunque los menores de seis meses de edad ya pueden mostrar taquipnea, sibilancias, incremento del trabajo respiratorio, sobredistensión del tórax, atelectasias y tos intermitente. Un cuadro viral intercurrente puede disparar o exacerbar la sintomatología.^{21,22}

Es precisamente durante los primeros dos años de vida cuando inicia la infección bacteriana asociada a una extensa respuesta neutrofílica, localizada principalmente en los espacios peri y endobronquiales.^{23,24} La infección temprana y la inflamación pueden tener una distribución regional, lo cual dificulta establecer una relación causal entre la infección inicial y la respuesta inflamatoria de la vía aérea.^{25,26}

Durante la edad preescolar, la mayoría de los pacientes presenta una combinación de síntomas respiratorios, retardo del crecimiento y evacuaciones anormales. La migración y acumulación de neutrófilos domina el proceso inflamatorio de la vía aérea, con cantidades altas de interleucina 8 (IL-8) y elastasa, producto de la degradación de neutrófilos.²⁷ En este proceso se inicia una dilatación bronquiectásica de la vía aérea, secundaria a la proteólisis y condrólisis del tejido de sostén de las vías aéreas.²⁸

En la medida que aumenta el daño pulmonar, la tos se hace progresiva, productiva, con remisiones y exacerbaciones, taquipnea y tiraje. Los pacientes con enfermedad leve, probablemente tendrán tos solamente durante las exacerbaciones y conforme la enfermedad progresa, se presentará en forma diaria y asociada con un incremento en la producción de esputo. De manera similar a otras enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, los pacientes experimentan un incremento progresivo en la disnea, disminución en la tolerancia al ejercicio, y respiración acortada y superficial.

Durante la etapa escolar, 95% de los casos tendrá síntomas y signos respiratorios continuos y persistentes, estableciéndose la colonización crónica por *P. aeruginosa*. Los signos clínicos de enfermedad pulmonar obstructiva crónica son evidentes, caracterizados por un síndrome de supuración pulmonar y las

exacerbaciones infecciosas respiratorias son frecuentes, reflejando la colonización crónica (endobronquitis). Los cambios en la radiografía de tórax son graves, con marcada sobredistensión, bronquiectasias al inicio apicales y posteriormente generalizadas, atelectasias, imágenes nodulares y/o quísticas, presencia de broncograma con procesos neumónicos, fibrosis e incluso lesiones mayores (enfisema, bulas, etc.). Las bronquiectasias en el largo plazo, condicionan una hipertrofia y neoformación de vasos en la circulación bronquial, la formación de quistes bronquiales y finalmente hipertensión pulmonar secundaria.

Desde el punto de vista funcional respiratorio, los cambios tempranos de la enfermedad consisten básicamente en un aumento de los cortocircuitos con alteraciones en la relación ventilación/perfusión (V/Q). Los estudios funcionales respiratorios en lactantes realizados por pletismografía con compresión toracoabdominal rápida para medir capacidad funcional residual en el flujo máximo ($V_{\text{máx}_{\text{FRC}}}$), son útiles al demostrar un patrón obstructivo de las vías aéreas pequeñas inicialmente, con incremento en la capacidad funcional residual (CFR) del volumen pulmonar. En niños mayores es posible realizar espirometría forzada y pletismografía corporal ya sea con técnicas de dilución con helio en circuito cerrado o mediante lavado de nitrógeno en circuito abierto, así como difusión de monóxido de carbono (DLCO). Éstas muestran, en general, un patrón obstructivo con disminución del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF_1), del flujo espiratorio medio ($FEF_{2.5-7.5}$) y en la relación volumen espiratorio forzado en el primer segundo/capacidad vital forzada (VEF_1/CVF). Los volúmenes estáticos muestran en fases iniciales un patrón obstructivo, con aumento de la relación volumen residual/capacidad pulmonar total (VR/CPT), a expensas de aumento del VR y aumento en las resistencias. Sin embargo, conforme avanza el padecimiento los estudios de función respiratoria revelan un patrón mixto (obstructivo/restrictivo) con caída en la capacidad vital (CV) y en la capacidad pulmonar total (CPT).^{29,30}

PROCEDIMIENTOS MÍNIMOS PARA LA EVALUACIÓN DEL PACIENTE (GRADO B)

- a) Un mínimo de cuatro visitas al año al centro de atención.
- b) Interrogatorio y exploración física completa en cada visita.
- c) Estudio funcional respiratorio, pre y pos-broncodilatador en mayores de seis años al ingreso.
- d) Espirometría en cada visita (más frecuentes si existe indicación clínica). Pruebas de función pulmonar completas una vez al año. Oscilometría de pulso en menores o pletismografía en lactantes cuando exista el recurso.
- e) Oximetría de pulso en cada visita o durante las exacerbaciones. Si el VEF_1 es menor de 40% debe realizarse gasometría arterial y/o PCO_2 por capilar.
- f) Oximetría nocturna anual o estudio polisomnográfico del sueño.
- g) Cultivo de expectoración con antibiograma por concentración mínima inhibitoria (CMI) en cada visita, antes de iniciar antibióticos o cuando esté clínicamente indicado.
- h) Laboratorio anual: biometría hemática, proteína C reactiva, inmunoglobulinas séricas. IgE total; si ésta es igual o mayor de 1 000 UI, solicitar IgE específica para *Aspergillus fumigatus*. PPD y BAAR en esputo cuando esté indicado.
- i) Radiografía de tórax anualmente o cuando esté clínicamente indicado.
- j) Valorar TAC pulmonar de alta resolución anual.
- k) Valorar gammagrama ventilatorio/perfusorio en menores de cinco años.
- l) Valoración cardiológica anual y prueba de caminata de seis minutos y/o prueba de escalones de tres minutos.
- m) TAC de senos paranasales y valoración de otorrinolaringología en forma anual.
- n) Densitometría ósea anual en mayores de 16 años.
- o) Revisar las técnicas de terapia física y respiratoria anualmente.

Estas valoraciones no son determinantes y cada caso deberán evaluarse en forma individualizada.

RECOMENDACIONES GENERALES DE TRATAMIENTO

El tratamiento de FQ es complejo debido a los múltiples órganos involucrados en la enfermedad así como a su marcada variabilidad, por lo que deberá realizarse en forma individualizada, integral y multidisciplinaria con el objetivo de minimizar y prevenir la destrucción progresiva del tejido pulmonar, así como el adecuado control del proceso infeccioso endobronquial. Cada paciente debe ser tratado en forma individualizada; en este sentido existen medidas terapéuticas básicas generales así como medidas específicas para cada caso. Entre las medidas básicas generales (Grado B) están:

1. Inhaloterapia dos a tres veces al día con solución isotónica de NaCl a 0.9%:
 - a) Broncodilatadores (25 a 50% de los pacientes son hiperreactores bronquiales). Debe utilizarse en forma rutinaria en menores de cinco años; sin embargo, deberá evaluarse su utilidad en base a la espirometría forzada en niños mayores.

Comentario. Una alternativa a la nebulización con solución salina isotónica a 0.9%, es el uso de solución hipertónica a 7%, la cual modifica sustancialmente las características reológicas del moco en base a los cambios iónicos del líquido periciliar característicos de la enfermedad. Debe ser administrada en mayores de seis años y siempre combinada con un broncodilatador de acción corta (Grado A). Está contraindicada en pacientes con respuesta broncoconstrictora positiva fundamentada con una caída igual o mayor a 12% (o 200 mL) en el VEF₁ durante una maniobra espirométrica, realizada al administrar la primera dosis del producto (Grado A).
 - b) Mucolíticos: son de utilidad limitada debido a las características reológicas particulares de las secreciones respiratorias en el paciente con FQ, por lo que no se recomienda su uso (Grado C).
 - c) Vasoconstrictores: sólo en enfermedad rinosinusal.
 - d) Dornasa alfa recombinante humana (rhDNasa) (ver capítulo correspondiente).

- e) Antibióticos nebulizados; tobramicina libre de preservativos o colomicina como una alternativa (ver capítulo correspondiente).
2. Fisioterapia dos a tres veces al día:
 - a) Drenaje postural (percusión, vibración).
 - b) Autodrenaje y PEEP.
 - c) *Flutter*.
 - d) Ciclo activo de la respiración.
 - e) Chaleco.
3. Ejercicio.
4. Tratamiento antimicrobiano con cuatro alternativas posibles:
 - a) Profilaxis.
 - b) Erradicación.
 - c) Para exacerbaciones.
 - d) Supresiva.
5. Administración de oxígeno nocturno cuando se demuestre desaturación menor a 92% o con polisomnografía alterada. Continuo cuando el VEF₁ esté por debajo de 30%, o se demuestra hipoxemia por gasometría.
6. Macrólidos (azitromicina). Se utiliza a dosis de 250 mg vía oral en días alternos para pacientes con menos de 40 kg, y de 500 mg en días alternos para aquellos con más de 40 kg. Deben realizarse pruebas de función hepática cada seis meses (B).

Comentario. Los macrólidos pertenecientes a la familia de 15 anillos disminuyen la producción de interleucina 8 y reducen la migración de neutrófilos como resultado de una inhibición en la activación del factor nuclear B encargado de la transcripción de moléculas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa, moléculas intercelulares de adhesión 1, IL-6 y óxido nítrico sintetasa.

Diversos estudios sobre la eficacia de la azitromicina administrada entre uno y seis meses en pacientes con FQ, han demostrado un incremento en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF₁) de 3.6 a 6.2%. Los niveles de azitromicina en las secreciones bronquiales pueden ser detectados hasta seis días después de la interrupción de la droga. Se acumula dentro del neutrófilo con disminución en la producción de citocinas y aunque el mecanismo de acción real de los macrólidos en FQ es desconocido, las hipótesis han

propuesto: a) una modulación directa sobre la respuesta inflamatoria del huésped a la infección; b) un efecto directo sobre factores de virulencia de *P. aeruginosa*, incluyendo disminución en la producción de alginato y biopelícula por inhibición en la síntesis de proteína bacteriana; c) una modulación indirecta sobre el sistema inmune al reducir la virulencia bacteriana; d) interacción directa con el CFTR; e) una mejoría en la reología del esputo, y f) una mejoría en la reactividad bronquial.

7. Anticipar y/o tratar las complicaciones respiratorias de la enfermedad.

Éstas son las medidas básicas de tratamiento recomendadas; sin embargo, cada caso deberá evaluarse de manera individual para optimizar su tratamiento.

ASPECTOS GENERALES SOBRE EL USO DE ANTIBIÓTICOS

El principal objetivo en el tratamiento de pacientes con FQ es prevenir, erradicar o controlar la infección respiratoria, particularmente la infección pulmonar y endobronquial por *Staphylococcus aureus*, *P. aeruginosa* y *Burkholderia cepacia*, para minimizar el deterioro funcional respiratorio progresivo. Las infecciones virales juegan un papel importante en el inicio y la exacerbación del problema infeccioso pulmonar, contribuyendo al daño inflamatorio asociado.

Sin tratamiento antimicrobiano, las secreciones respiratorias anormales se reinfectan tempranamente³¹ (Nivel III); la infección endobronquial y la inflamación se establecen progresando hacia la falla respiratoria. Sin embargo, hay amplias diferencias en las tasas de prevalencia de los distintos tipos de infección en los pacientes con FQ, relacionadas con distintas áreas geográficas, medidas de prevención y formas de tratamiento³² (Nivel IV). Ello sugiere que, al menos en una proporción de pacientes, la infección endobronquial no es inevitable.

Está demostrado que varios regímenes de tratamiento antibiótico, oral, nebulizado o intravenoso, pueden prevenir, erradicar o

retardar la infección crónica en la vía aérea baja³³ (Nivel IIb). Aun cuando la infección de la vía aérea se ha establecido, el manejo apropiado con antibióticos puede retardar la caída en la función respiratoria. El tratamiento agresivo del proceso infeccioso respiratorio en el paciente con FQ requiere de mayores dosis y periodos más largos de tratamiento, comparado con individuos sin FQ,³³ en quienes muchas de las infecciones se resuelven por completo sin antibióticos. En contraste, la infección crónica progresiva en la FQ se presenta en forma temprana e inevitable.

El metabolismo y aclaramiento de algunos antibióticos está alterado en individuos con FQ³⁴ (Nivel III). Las dosis requeridas y los niveles plasmáticos alcanzados son diferentes con respecto a otro tipo de pacientes. Por otro lado, la exposición repetida a los mismos antibióticos puede provocar reacciones de hipersensibilidad y mayor riesgo de resistencia bacteriana³⁵ (Nivel IV).

La supervivencia actual del paciente con FQ es mayor que hace una década, aunque continúa siendo pobre al compararla con individuos normales. La principal causa de muerte es la falla respiratoria secundaria a infección pulmonar crónica, la cual se adquiere en la mayoría de los pacientes durante la infancia temprana. Aunque muchos factores han contribuido a mejorar el pronóstico del paciente, está demostrado claramente que la supervivencia es mejor entre aquellos que se mantienen libres de infección crónica³⁶ (Nivel III) y que la progresión en el deterioro respiratorio es mayor cuando la infección crónica por *P. aeruginosa* se ha establecido³⁷ (Nivel III).

La introducción del tamiz neonatal y el diagnóstico en las primeras semanas de vida permite un inicio temprano de medidas preventivas, monitoreo microbiológico y tratamiento temprano con antibióticos. La infección crónica por *S. aureus* o por *P. aeruginosa* es imposible de erradicar una vez que está bien establecida; sin embargo, el tratamiento agresivo temprano puede resultar exitoso³⁸ (Nivel IV).

El espectro de la infección por patógenos en FQ permanece sorprendentemente limitado³⁹ (Nivel III). Esta infección lleva una secuencia dependiente de la edad, con *S. aureus* en la infancia temprana, seguida de *H. influenzae*

y *P. aeruginosa*. Durante la última década el complejo *Burkholderia cepacia* ha emergido como un patógeno importante multirresistente con transmisibilidad entre algunas cepas, capaz de ocasionar una neumonía fulminante con septicemia conocida como “síndrome cepacia”. Finalmente, el papel de *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans* y de las micobacterias atípicas como agentes de infección crónica y en el deterioro funcional respiratorio, no está del todo determinado⁴⁰ (Nivel III).

La terapia con antibióticos en pacientes con FQ requiere de un abordaje especializado que tome en cuenta la idiosincrasia de los patógenos, la mejor actividad desarrollada en los últimos años de los diferentes agentes antibacterianos, así como los beneficios clínicos de una terapia temprana y agresiva³⁸ (Nivel IV). Estudios clínicos han demostrado que la infección crónica por *P. aeruginosa* mucoide puede ser retrasada con el uso temprano de antibióticos inhalados (tobramicina, colomicina) y ciprofloxacina oral³³ (Nivel IIb), tomando en consideración que la virulencia de estas cepas emerge de reservorios de organismos no mucoides, el tratamiento temprano puede reducir o eliminar estos organismos progenitores, retardando o incluso previniendo la emergencia de variantes mucoides⁴¹ (Nivel III).

Incluso cuando el tratamiento temprano falla en erradicar la infección por *P. aeruginosa* mucoide, el uso de antibióticos resulta en la reducción de marcadores de inflamación, disminución en la carga bacteriana y biosíntesis de factores de virulencia (alginato), mejoría en la función pulmonar, disminución en la producción de elastasa del neutrófilo, mejor sensación de bienestar y mejoría clínica⁴¹ (Nivel III).

IDENTIFICACIÓN DE LA INFECCIÓN

La adecuada recolección y procesamiento de las secreciones respiratorias es importante mas no esencial para determinar el uso apropiado de antibióticos. Las infecciones asintomáticas son comunes, particularmente en pacientes estables quienes no están crónicamente in-

fectados con *P. aeruginosa*. Sin embargo, es razonable tratar a todo paciente en quien se tiene aislamiento de un potencial patógeno, independientemente de si está o no sintomático.

Debe obtenerse un cultivo de esputo en cada visita de rutina y al inicio de una exacerbación respiratoria, procesando la muestra en las siguientes dos a tres horas. Cuando el paciente es incapaz de producir esputo, el apoyo de un fisioterapeuta puede ser de utilidad. En casos extremos puede provocarse el vómito el cual contiene grandes cantidades de secreciones respiratorias deglutidas, siendo una fuente potencial para cultivo.

La producción de esputo puede ser posible en pacientes no productivos mediante la inhalación de solución salina hipertónica (4 a 7%) con nebulizador ultrasónico y previa aplicación de broncodilatador profiláctico, para reducir el riesgo de broncospasmo transitorio relacionado al procedimiento^{42,43} (Nivel IIb).

La toma de secreciones con hisopo durante la tos o aspirado nasofaríngeo también resulta útil en pacientes que no tienen la capacidad de expectorar, especialmente posterior a una sesión de fisioterapia. El valor predictivo negativo de este procedimiento excluye razonablemente la infección por *P. aeruginosa*⁴⁴ (Nivel III). El papel del lavado bronquioalveolar no ha sido establecido, la experiencia sugiere que la broncoscopia pudiera ser útil para detectar infección respiratoria de la vía aérea baja cuando hay complicaciones respiratorias y cultivos negativos persistentes por otros métodos^{31,45} (Nivel III). En manos experimentadas, éste puede ser realizado con riesgo mínimo, aunque tomando en consideración la característica regional de la infección respiratoria en FQ, existe la posibilidad de diseminación a todas las regiones pulmonares⁴⁶ (Nivel III).

La presencia de anticuerpos antipseudomonas en sangre puede sugerir la presencia de bacterias en el tracto respiratorio del paciente con FQ⁴⁷ (Nivel III). Existe una buena correlación entre cultivos respiratorios positivos y elevación de los niveles de anticuerpos de *P. aeruginosa*⁴⁸ (Nivel III) por lo que este estudio representa una buena alternativa, ante la baja sensibilidad de los cultivos. Por otro lado, un nivel normal de anticuerpos

sugiere la ausencia de invasión tisular sin respuesta inmunológica. En estas circunstancias, si los cultivos son negativos, es muy poco probable que los problemas respiratorios del paciente sean ocasionados por *P. aeruginosa*.

Usualmente los niveles de anticuerpos son normales al primer cultivo positivo de *P. aeruginosa*⁴⁹ (Nivel III); en estos pacientes es posible la erradicación con un tratamiento adecuado. En pacientes con infección crónica por *P. aeruginosa* los niveles de anticuerpos invariablemente elevados correlacionan con la gravedad de la afección pulmonar⁴⁹ (Nivel III). El incremento en los niveles de anticuerpos puede utilizarse como estrategia para la frecuencia de tratamientos intravenosos ya que su nivel aumenta durante las exacerbaciones y disminuye significativamente con el uso de antibióticos antipseudomonas⁵⁰ (Nivel III).

Los niveles de anticuerpos antipseudomonas deben medirse en forma anual, al momento del primer cultivo positivo para *P. aeruginosa* y al iniciar tratamiento intravenoso durante las exacerbaciones pulmonares en pacientes crónicamente infectados (*Standards for the Clinical Management of Children and Adults with Cystic Fibrosis*. Cystic Fibrosis Trust, 2001, Nivel IV).

El término de colonización se utiliza para describir al portador asintomático y el término infección se refiere al paciente con periodos de exacerbación o deterioro clínico. El término infección crónica definido como la presencia de *P. aeruginosa* en esputo en dos o más ocasiones durante los últimos seis meses, o un periodo más corto si se demuestra elevación de los niveles de anticuerpos antipseudomonas en la sangre (*Standards for the Clinical Management of Children and Adults with Cystic Fibrosis*. Cystic Fibrosis Trust, 2001, Nivel IV).

FORMAS DE MANEJO ANTIMICROBIANO

Las definiciones de infección temprana, intermitente y crónica no son consistentes y dependen de la detección solamente del patógeno o de la combinación con los resultados

de anticuerpos específicos. Frecuentemente, los términos de colonización e infección han sido usados indistintamente. La infección temprana puede ser definida como una detección intermitente de *P. aeruginosa* no mucóide en cultivos respiratorios en ausencia de anticuerpos séricos. En contraste, la infección crónica está caracterizada por *P. aeruginosa* productora de alginato en cultivos respiratorios por los últimos seis meses, con una rápida elevación de anticuerpos. Es virtualmente imposible diferenciar clínicamente colonización de infección.

TRATAMIENTO PROFILÁCTICO

La falta de tratamiento apropiado favorece la infección secuencial de las secreciones respiratorias, que finalmente conducirá al paciente a la muerte por falla respiratoria progresiva³¹ (Nivel III). El término profilaxis en la FQ se refiere únicamente a la recomendación de algunos autores para prevenir la infección respiratoria por *S. aureus*. No existen estudios sobre profilaxis para la prevención de la infección por *P. aeruginosa*.

En estudios realizados con cultivos de lavado broncoalveolar en pacientes diagnosticados por tamiz neonatal y asintomáticos a los tres meses de vida demostraron positividad en 31% de los casos para *S. aureus*³¹ (Nivel III). La septicemia e incluso infecciones respiratorias fatales relacionadas solamente con *S. aureus*, han sido descritas en pacientes con FQ⁵¹ (Nivel IV). Estos hechos apoyarían el tratamiento de profilaxis en forma intermitente o a largo plazo desde el momento del diagnóstico. En un estudio de Weaver y colaboradores⁵² (Nivel Ib), los niños diagnosticados por tamiz neonatal y tratados los primeros dos años de vida con flucloxacilina tuvieron menos tos, un menor número de hospitalizaciones y días hospital, menor necesidad de cursos adicionales de antibióticos y menor número de cultivos positivos, aunque sin diferencia en la función respiratoria.

En un estudio multicéntrico con cefalexina administrada a 119 niños durante cinco años, Stutman y colaboradores⁵³ (Nivel Ib), demostraron una menor tasa de colonización por *S. aureus*; sin embargo, la tasa de colonización

por *P. aeruginosa* incrementó de 13% en el grupo control a 25% en el tratado con cefalexina.

No existe evidencia científica clara que demuestre la conveniencia de dar tratamiento profiláctico para prevenir el deterioro respiratorio secundario a la infección por *S. aureus* y disminuir la morbilidad de la enfermedad,⁵⁴ por lo que los autores de este Consenso no recomiendan en este momento el tratamiento profiláctico (Grado C).

TRATAMIENTO DE ERRADICACIÓN

Es importante erradicar la infección inicial por *S. aureus*, *H. influenzae* y *P. aeruginosa* para retardar la progresión de la enfermedad respiratoria, minimizar el daño estructural y mejorar la morbilidad⁴⁵ (Nivel III). En ausencia de un tratamiento adecuado las secreciones respiratorias anormales inician una secuencia infecciosa, que culmina con daño irreversible a la vía aérea, falla respiratoria progresiva y la muerte. La erradicación puede lograrse más fácilmente en estadios tempranos, cuando tenemos el primer aislamiento del germen y ésta puede ser con antibióticos orales, nebulizados, intravenosos o con una mezcla de ellos.

Recomendaciones para la erradicación de la infección por *S. aureus*

S. aureus es el patógeno que inicia la cascada infecciosa en el paciente con FQ y está asociada con el inicio de una respuesta inmunológica, sugiriendo la presencia de infección tisular. La incidencia de infección por *S. aureus* varía entre 20 y 40% dependiendo del grupo etéreo. Cualquier cultivo positivo para *S. aureus* requiere tratamiento de erradicación, con las siguientes recomendaciones:

1. El tratamiento de erradicación se debe indicar al primer cultivo positivo.
2. Ante el primer cultivo positivo en un paciente asintomático, iniciar con dicloxacilina o fluoxacilina oral a dosis de 100 mg/kg/día o bien clindamicina de 20 a 30 mg/kg/día, durante dos semanas. Como alternativa en pacientes sensibles a las oxacilinas, utilizar un macrólido (Grado C).
3. Ante el primer cultivo positivo en un paciente sintomático, iniciar dicloxacilina con un aminoglucósido intravenoso durante dos semanas. Como alternativa puede utilizarse un macrólido (Grado C).
4. Repetir cultivo al cumplir las dos semanas de tratamiento.
 - a) Si el cultivo persiste positivo, el organismo es sensible y el paciente está asintomático, considere adherencia al tratamiento y continúe con dicloxacilina otras cuatro semanas realizando cultivos semanales. Si al término de las cuatro semanas de tratamiento el cultivo persiste positivo, considere tratamiento intravenoso 14 días (teicoplanina con aminoglucósido o clindamicina).
 - b) Si el cultivo persiste positivo y el paciente está sintomático inicie dos antibióticos intravenosos (teicoplanina con gentamicina o clindamicina). Considere broncoscopia y lavado bronquioalveolar para excluir infección por otros gérmenes (C).
5. Si los cultivos persisten positivos, considere el uso de dicloxacilina oral a largo plazo y agregue un segundo antibiótico antiestafilocócico en caso de exacerbación (C).
6. Cultivo positivo para *S. aureus* meticilino-resistente en paciente asintomático, inicie linezolid oral (600 mg) o rifampicina (10 a 20 mg/kg) durante dos semanas y repita el cultivo. Si persiste positivo iniciar tratamiento intravenoso con vancomicina (40 a 60 mg/kg) (C).
7. Cultivo positivo para *S. aureus* meticilino-resistente en paciente sintomático, iniciar vancomicina intravenosa (40 a 60 mg/kg) o linezolid a dosis de 10 mg/kg dos veces al día en mayores de cinco años y 10 mg/kg tres veces al día en menores de cinco años, durante dos semanas (C).
8. Si en el cultivo crece otro germen además de *S. aureus* en pacientes que reciben dicloxacilina a largo plazo, deberá agregarse el antibiótico apropiado para cubrir el germen aislado, debiendo continuar con dicloxacilina (C).

La alternativa de tratamiento con el uso de macrólidos para tratar la infección por

S. aureus parece tener un beneficio adicional por su efecto antiinflamatorio en pacientes con FQ infectados también por *P. aeruginosa*.

Recomendaciones para la erradicación de la infección por *Haemophilus influenzae*

Es un organismo aislado en la vía respiratoria de pacientes jóvenes, con un particular poder patogénico cuando el número de colonias supera en 10^6 UFC/gramo de esputo⁵⁵ (Nivel III) y que requiere de medios especiales de cultivo para su crecimiento⁵⁶ (Nivel IV).

1. El tratamiento de erradicación se indica al primer cultivo positivo.
2. Cualquier aislamiento positivo en cultivo de vías respiratorias debe ser tratado con antibióticos apropiados durante una semana, aun cuando el paciente se encuentre asintomático (C). Se sugiere el uso de amoxicilina, amoxicilina/clavulanato o cefalosporinas de segunda generación a las dosis habituales (Cuadro 5.1). Generalmente responde al cloranfenicol; sin embargo, debe tenerse precaución por sus efectos secundarios. En general la mejor actividad de los macrólidos se logra con la azitromicina.

3. Debe repetirse el cultivo posterior al tratamiento (C); si éste persiste positivo y el paciente se encuentra asintomático es conveniente progresar el antibiótico de acuerdo al antibiograma y administrarlo durante dos a cuatro semanas por vía oral, repitiendo el cultivo semanalmente (C).
4. Si el cultivo persiste positivo después de un mes de tratamiento, el paciente debe recibir dos semanas de antibiótico intravenoso (C).
5. Si el paciente se encuentra con síntomas persistentes después del tratamiento oral inicial y el cultivo es negativo, o si la condición clínica empeora, deberá iniciarse antibioticoterapia intravenosa y realizar broncoscopia con lavado bronquioalveolar para tratar de aislar otros gérmenes (C).
6. Si los cultivos persisten positivos a pesar del tratamiento intensivo o hay recurrencia en los aislamientos positivos, deberá considerarse el uso de antibiótico oral a largo plazo (C).

Recomendaciones para la erradicación de la infección por *Pseudomonas aeruginosa*

La prevalencia de infección por *P. aeruginosa* aumenta conforme la edad del paciente; de

Cuadro 5.1. Administración de antibióticos orales

| Antibiótico | Indicación primaria | Dosis (mg/kg/día) | Frecuencia (horas) |
|--------------------------------|--|-------------------|--------------------|
| Amoxicilina | <i>H. influenzae</i> | 50 a 100 | 8 |
| Amoxicilina/Clavulanato | <i>H. influenzae</i> <i>S. aureus</i> | 50 a 100 | 8 |
| Cefalexina | <i>S. aureus</i> | 100 | 8 |
| Cefuroxima | <i>H. influenzae</i> <i>S. aureus</i> | 50 | 8 a 12 |
| Ciprofloxacina* | <i>H. influenzae</i> <i>P. aeruginosa</i> | 30 | 12 |
| Eritromicina | <i>S. aureus</i> | 50 | 6 a 8 |
| Trimetoprim/ Sulfametoxazol | <i>H. influenzae</i> <i>S. aureus</i> | 10 20 | 12 |
| Cloranfenicol | <i>H. influenzae</i> <i>S. aureus</i> | 75 a 100 | 6 |

* Aprobado por la FDA en 1995 para uso pediátrico.

esta forma en menores de 24 meses el riesgo es de 20 a 30%, de 30 a 40% en niños de dos a 10 años de edad, 60% en adolescentes y 80% en adultos⁵⁷ (Nivel III). En población mexicana la colonización se observa de manera temprana en los primeros meses de vida, relacionada probablemente con un diagnóstico tardío, múltiples hospitalizaciones y exposición a sistemas de nebulización. Aunque el crecimiento de *P. aeruginosa* en microcolonias ha sido propuesto por varios años, actualmente se sabe que esta bacteria controla la expresión de su virulencia utilizando un sistema de comunicación conocido como sensibilidad de grupo (*quorum sensing*). Estas comunidades de bacterias forman agregados en superficies, sintetizando una matriz polimérica hidratada (alginato) y formando biofilmes. Algunas características comunes de las infecciones por *P. aeruginosa* en estado de biofilme son: el crecimiento lento en condiciones anaeróbicas (usando nitrato como aceptor de electrones), resistencia inherente a los antibióticos y la imposibilidad de erradicar la infección aun con un sistema inmune competente.

Existe evidencia creciente de que la prevención de la infección crónica por *P. aeruginosa* tiene beneficios importantes. Los pacientes crónicamente infectados presentan más síntomas respiratorios, mayor deterioro clínico y de su función respiratoria⁵⁸ (Nivel III), así como evidencia de un mayor daño estructural en los estudios radiológicos, con menor supervivencia⁵⁹ (Nivel III). La edad de inicio de la infección crónica por *P. aeruginosa* es un factor predictivo de la edad de fallecimiento. Por lo que el objetivo del tratamiento de la infección temprana es la erradicación de la bacteria de la vía respiratoria, para evitar el establecimiento de la infección crónica.

Los antibióticos inhalados (tobramicina libre de preservativos, colomicina) han erradicado la infección por *P. aeruginosa* en algunos pacientes³³ (Nivel III). Cuando se administra colistin o tobramicina libre de preservativos nebulizados, en combinación con ciprofloxacina oral, la erradicación se alcanza en 80% de los pacientes recién infectados. Este régimen de tratamiento junto con la segregación de pacientes, aumenta la probabilidad de mantener al paciente libre de infección crónica hasta siete años posteriores al primer aislamiento en 80%⁶⁰ (Nivel III).

1. El tratamiento de erradicación es aquel que se indica al primer cultivo positivo.
2. *Paciente sintomático a cualquier edad.* Administrar un curso de dos a tres semanas con doble esquema antimicrobiano intravenoso, basado en un cultivo previo con sensibilidad por CMI. Repetir el cultivo al término del tratamiento. Si no se cuenta con cultivo indicar una cefalosporina de tercera generación más un aminoglucósido a las dosis recomendadas (Cuadro 5.2). Los cultivos deben repetirse semanalmente durante el tratamiento (B).

Si el cultivo persiste positivo, indicar tratamiento con antibiótico nebulizado y ciprofloxacina oral por tres meses.

3. *Pacientes mayores de tres años asintomáticos.* Tomar niveles séricos de anticuerpos antipseudomonas (si se cuenta con el recurso) e iniciar antibiótico nebulizado (tobramicina libre de preservativos o colomicina como alternativa), mas ciprofloxacina oral por tres semanas y repetir el cultivo. Si el cultivo persiste positivo continuar con el mismo tratamiento durante tres meses. Si el cultivo persiste positivo indicar tratamiento supresivo con antibiótico cíclico nebulizado (A).
4. En caso de intolerancia a la ciprofloxacina, utilizar el antibiótico nebulizado como monoterapia (A).
5. *Pacientes menores de tres años asintomáticos.* Iniciar tratamiento intravenoso con doble esquema antimicrobiano durante dos a tres semanas (C).
6. En cualquier caso si los cultivos persisten positivos después de tres meses de tratamiento, iniciar tratamiento supresivo con antibiótico cíclico nebulizado (Ver Consenso)(C).
7. Si el cultivo se negativiza y el paciente presenta recurrencias posteriores (cultivo positivo o cuadro clínico) al término de los tres meses de tratamiento considerar tratamiento como exacerbación (C).

TRATAMIENTO DE LAS EXACERBACIONES

No existe una definición universalmente aceptada de exacerbación respiratoria en FQ. Los criterios han sido publicados por la

Cuadro 5.2. Terapia antimicrobiana para exacerbaciones por *Pseudomonas aeruginosa*

| Antibiótico | Vía de administración | Dosis (mg/kg/día) | Frecuencia (horas) |
|----------------|-----------------------|-------------------|--------------------|
| Ticarcilina | IV | 400 | 6 |
| Piperacilina | IV | 400 | 6 |
| Ceftazidima | IV | 150 a 300 | 8 a 12 |
| Meropenem | IV | 100 a 150 | 6 |
| Imipenem | IV | 50 a 100 | 6 |
| Cefepime | IV | 100 | 8 a 12 |
| Ciprofloxacina | IV/VO | 20 a 40 | 8 a 12 |
| Meropenem | IV | 100 a 150 | 6 a 8 |
| Gentamicina | IV | 10 | 8 a 12 |
| Tobramicina | IV | 10 | 8 a 12 |
| Amikacina | IV | 25 | 8 a 12 |

Debe asociarse un aminoglucósido para obtener un efecto sinérgico y disminuir las posibilidades de resistencia, así como determinar semanalmente los niveles séricos del medicamento y la función renal. Es recomendable determinar niveles séricos de aminoglucósidos para regular la dosis.

Cystic Fibrosis Foundation (Clinical Practice Guidelines for Cystic Fibrosis) y Dakin C. y colaboradores⁶¹ (Nivel IIa), considerando como una exacerbación cuando el paciente cumple con al menos tres de los siguientes:

- Incremento en la tos.
- Aumento en la producción de esputo y/o cambios en la apariencia del mismo.
- Fiebre (inconstante).
- Pérdida de peso mayor de 5% asociada a anorexia o disminución en la ingesta calórica o falla nutricional.
- Polipnea o incremento en el trabajo respiratorio.
- Postración.
- Nuevos hallazgos en la exploración del tórax.
- Disminución en la tolerancia al ejercicio.
- Descenso del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF₁) igual o mayor de 5% con respecto al valor previo.
- Disminución en la saturación de oxígeno mayor de 10%.
- Nuevos hallazgos en la radiografía de tórax.

La exacerbación puede ser clasificada a criterio médico como leve, moderada o grave en base a: a) Leve: con tres criterios y disminución de 5% en el VEF₁. b) Moderada: cuatro criterios o más con disminución de 5 a 10% en el

VEF₁. c) Grave: cuatro criterios o más con disminución mayor de 10% en el VEF₁.

Recomendaciones para el tratamiento de la exacerbación por *S. aureus*

- Exacerbación leve. Tratamiento oral con antibióticos específicos (Cuadro 5.1) durante 14 a 21 días. Repetir cultivo al final del tratamiento (B).
- Exacerbación moderada. De acuerdo a la condición clínica del paciente, tratamiento oral o intravenoso con monoterapia durante 14 a 21 días. Repetir cultivo al final del tratamiento (B).
- Exacerbación grave. Tratamiento intravenoso con doble esquema antimicrobiano durante 14 a 21 días. Realizar cultivos semanales (B).
- Si los cultivos persisten positivos y la condición clínica del paciente es estable con recuperación del VEF₁ (mayores de seis años), continuar con tratamiento oral a largo plazo (B).

Recomendaciones para el tratamiento de la exacerbación por *P. aeruginosa*

- Exacerbación leve. Tratamiento con ciprofloxacina oral durante tres semanas.

- Cuando existe resistencia a las quinolonas, iniciar antibiótico nebulizado durante 28 días. Realizar cultivo al término del tratamiento; si persiste positivo iniciar tratamiento supresivo (A).
2. Exacerbación moderada. Tratamiento con ciprofloxacina oral durante tres semanas más antibiótico nebulizado durante 28 días. Realizar cultivo al término del tratamiento; si persiste positivo iniciar tratamiento supresivo (A).
 3. Exacerbación grave. Tratamiento intravenoso con doble esquema antimicrobiano durante 14 a 21 días. Realizar cultivo al término del tratamiento; si persiste positivo:
 - a) Iniciar tratamiento supresivo si hay recuperación clínica y del VEF₁ (A).
 - b) Extender el tratamiento intravenoso hasta lograr recuperación en los valores del VEF₁ y repetir cultivo. Si éste persiste positivo iniciar tratamiento supresivo (A).
 4. Los antibióticos intravenosos no están indicados en exacerbaciones leves (B).
 5. Los antibióticos intravenosos están indicados en exacerbaciones moderadas, cuando el tratamiento combinado con ciprofloxacina oral y antibiótico nebulizado ha fallado o no está indicado (A).
 6. Los antibióticos intravenosos representan la primera opción de tratamiento en las exacerbaciones graves (A).
 7. La exacerbación en un paciente crónicamente infectado que recibe terapia supresiva con antibiótico nebulizado, debe ser tratada con ciprofloxacina oral si es leve o moderada, o con antibióticos intravenosos si la exacerbación es grave (A).
 8. En caso de infección por *P. aeruginosa* multiresistente añadir antibiótico nebulizado o utilizar un triple esquema antimicrobiano (B).
 9. La terapia apropiada y oportuna con antibióticos intravenosos ha sido uno de los principales factores responsables del incremento en la supervivencia del paciente con FQ⁶² (Nivel Ia).
1. Todo paciente con infección crónica debe ser considerado para terapia supresiva, la cual puede ser por vía oral, en forma nebulizada o intravenosa (A).
 2. Conforme a los distintos Consensos, actualmente la mejor opción de terapia supresiva es la administración de antibiótico nebulizado, debido a una mejor penetración en el sitio de la infección y menos efectos secundarios (A).
 3. El antibiótico nebulizado no representa una alternativa del tratamiento intravenoso en exacerbaciones infecciosas graves (A).
 4. Aunque otros antibióticos para uso intravenoso han sido utilizados en forma inhalada (amikacina, gentamicina, cef-tazidima) en pacientes con FQ, ninguna de estas preparaciones está aprobada o tiene licencia para uso nebulizado (A).
 5. La tobramicina libre de preservativos es el único antibiótico para uso inhalado aprobado por la FDA (A). Sin embargo, como una alternativa, puede utilizarse colomicina en forma de polvo para disolver, la cual está aprobada para su uso en Europa.
 6. La tobramicina libre de preservativos se utiliza a dosis de 300 mg nebulizados sin diluir cada 12 horas en ciclos de 28 días de tratamiento y 28 de descanso (A). La dosis de colomicina nebulizada es de 1 a 2 millones de UI cada 12 horas en forma cíclica mensual (C).
 7. Debe utilizarse un broncodilatador de acción corta (salbutamol) previo a cada dosis de cualquier antibiótico nebulizado (B).
 8. El antibiótico nebulizado debe administrarse posterior a otros medicamentos nebulizados y a la fisioterapia (B).
 9. La administración se realiza mediante un equipo De Vilbiss Pulmo-Aide o Pari utilizando micronebulizadores Pari LC Plus con boquilla, o mascarilla en menores de tres años. Recientemente el nebulizador E-flow ha sido aprobado para administrar tobramicina libre de preservativos, ofreciendo un menor tiempo de administración y mejor depósito de la partícula (A).

TRATAMIENTO SUPRESIVO

Está indicado para el manejo del paciente crónicamente infectado por *P. aeruginosa*.

ELECCIÓN DEL ANTIBIÓTICO Y TIEMPO DE ADMINISTRACIÓN

El objetivo primario será el de elegir la combinación de antibióticos más efectiva y con menor efecto tóxico. La combinación de dos antibióticos reduce el riesgo de desarrollar resistencia, la cual ha sido asociada con monoterapia (Nivel Ia,⁶² Nivel III⁶³). La combinación inicial más efectiva es la ceftazidima o piperacilina/tazobactam con tobramicina⁶⁴ o amikacina (Nivel IIb).

1. Deben utilizarse dos antibióticos en combinación a las dosis recomendadas para el paciente con FQ (Cuadro 5.2) (B).
2. Los antibióticos seleccionados deben tener diferente modo de acción (B).
3. La elección de los antibióticos deberá estar basada en los cultivos de sensibilidad para *P. aeruginosa*. El crecimiento de varias cepas con diferente resistencia u otras bacterias resistentes como *Burkholderia cepacia* o *Stenotrophomonas maltophilia* pudieran confundir la elección. Sin embargo, en la generalidad de los casos el paciente tiene cultivos previos sobre los cuales puede basarse la elección (C). Cuando no existan cultivos previos o éstos muestren el mismo patrón de resistencia para los distintos gérmenes, deberá utilizarse un triple esquema antimicrobiano (C).
4. Es necesario monitorear los niveles de aminoglucósidos en sangre durante el tratamiento (B).
5. Generalmente la duración del tratamiento es de dos a tres semanas; sin embargo, este periodo puede ser mayor, de acuerdo a la mejoría en los parámetros clínicos, ganancia de peso, la saturación de oxígeno y las pruebas de función respiratoria (VEF₁). Se considera que a partir de la recuperación de los parámetros a sus valores preexacerbación, el tratamiento deberá continuarse por una semana más (B).
6. En casos de panresistencia, puede utilizarse concomitantemente tobramicina libre de preservativos o colomicina nebulizados durante el tratamiento intravenoso, rotación de antibióticos o triple esquema antimicrobiano (C).

El objetivo principal del clínico que maneja pacientes con FQ debe ser minimizar y prevenir la destrucción progresiva del tejido pulmonar, así como un adecuado control del proceso infeccioso endobronquial, en base a la evaluación, seguimiento periódico, anticipación de complicaciones y un tratamiento agresivo para cada paciente desde el momento del diagnóstico.

PATÓGENOS EMERGENTES

Otros bacilos gramnegativos no fermentadores de glucosa han sido aislados en la vía aérea del paciente con FQ durante el curso de la enfermedad, con frecuencias que varían de 2 a 12% así como formas fúngicas.³⁶ Estos microorganismos incluyen: *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter xylosoxidans*, hongos incluyendo *Aspergillus fumigatus* y *Candida albicans*, así como micobacterias no tuberculosas.

Estos microorganismos generalmente son resistentes a múltiples agentes antimicrobianos debido a una amplia variedad de mecanismos, incluyendo su resistencia intrínseca a los aminoglucósidos, beta-lactamasas de espectro extendido, enzimas modificadoras y alteraciones en la permeabilidad bacteriana. Frecuentemente muchos de ellos han sido identificados erróneamente como *B. cepacia* y no existen estudios longitudinales prospectivos que determinen el papel de estos patógenos en la enfermedad pulmonar en la FQ.

BURKHOLDERIA CEPACIA

B. cepacia es conocida como un patógeno emergente en FQ desde los años de 1970 y la incidencia actual reportada es de 4 a 12%.³⁶ Se le ha asociado con el llamado síndrome cepacia, caracterizado por fiebre alta, bacteremia, rápida progresión a una neumonía necrotizante grave y muerte. La mayoría de los pacientes infectados por *B. cepacia* tiene un curso más crónico con deterioro en la función respiratoria e incremento en la mortalidad.^{65,66} Sin embargo, estudios recientes han demostrado que *B. cepacia* pertenece a un grupo de especies estrechamente relacionadas,

conocidas con el nombre de genomovar, por lo que la infección por este patógeno se conoce como complejo *B. cepacia*. Se han descrito al menos 10 distintos genomovares, aunque la mayoría de las infecciones respiratorias producidas por el complejo *B. cepacia* en pacientes con FQ se asocia con genomovares II (*B. multivorans*), III (*B. cenocepacia*) y V (*B. vietnamensis*).⁶⁷ Muchas de las infecciones graves y cepas aisladas en brotes epidémicos, corresponden al genomovar III.⁶⁸ En general las infecciones relacionadas con otros genomovares son leves. La identificación de *B. cepacia* es difícil dada su complejidad taxonómica.

Aunque muchos agentes antimicrobianos muestran actividad *in vitro* contra *B. cepacia* (cloranfenicol, tetraciclinas, sulfametoxazol/trimetoprim, meropenem), es preferible utilizar la combinación de dos o tres antibióticos para el tratamiento de las exacerbaciones. Algunas combinaciones como quinolonas con un carbapenem, muestran sinergia. Otras combinaciones potencialmente sinérgicas incluyen cloranfenicol/minociclina, meropenem/minociclina y cloranfenicol/ceftazidima⁶⁹ (Nivel III).

STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA Y ACINETOBACTER XYLOSOXIDANS

S. maltophilia y *A. xylosoxidans* se han aislado en pacientes con enfermedad pulmonar avanzada, siendo el riesgo de infección por estos gérmenes menor de 1%.³⁶ Los estudios epidemiológicos tratando de asociarlos con morbilidad y mortalidad no han demostrado una correlación entre infección y pronóstico^{70,71} (Nivel III); sin embargo, su prevalencia es mayor en adultos con pobre función respiratoria y mayor número de exacerbaciones pulmonares.

Debido a la escasa información sobre la significancia clínica de estos agentes, sería prudente sugerir que solamente aquellos pacientes crónicamente infectados y con evidencia de deterioro clínico o funcional respiratorio, en ausencia de otras causas, reciban tratamiento específico (C).

En el caso de *S. maltophilia* la doxiciclina y el sulfametoxazol/trimetoprim han demostrado ser los agentes más efectivos con inhibición de hasta 78% de las cepas. Otras

combinaciones de utilidad son sulfametoxazol-trimetoprim/ticarcilina, ticarcilina/doxiciclina y sulfametoxazol-trimetoprim/doxiciclina. Para *A. xylosoxidans* el agente más activo es el imipenem, el cual puede combinarse con ticarcilina, piperacilina o amikacina (C).

CANDIDA ALBICANS

La colonización fúngica e infección tardía de la vía aérea en FQ está en buena medida, favorecida por la exposición del paciente a terapias frecuentes con antibióticos de amplio espectro. *Candida* sp coloniza entre 50 y 75% de los pacientes con FQ y es usualmente considerado como comensal sin ocasionar infección pulmonar por lo que no requiere de tratamiento y por lo tanto no será considerado.^{72,73}

ASPERGILLUS FUMIGATUS

La presencia de tejido necrótico en los pulmones del paciente con FQ proporciona un medio ideal para la colonización por *Aspergillus* sp. Los reportes indican que se aísla entre 5 y 25% de los pacientes con FQ.³⁶

La aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) es la enfermedad relacionada con *Aspergillus* más frecuente en el paciente con FQ. No se trata de una infección invasiva por *A. fumigatus*; consiste básicamente en un síndrome que incluye sibilancias, infiltrados pulmonares, en ocasiones bronquiectasias y fibrosis, que se desarrollan como consecuencia de una respuesta inflamatoria alérgica tardía a alérgenos de *A. fumigatus* en el medio ambiente, que ocurre en pacientes con asma o con FQ genéticamente susceptibles.^{74,75} La exposición a niveles altos de alérgenos de *Aspergillus*, debido en parte a la alteración en el aclaramiento mucociliar característico de FQ, puede ser el elemento clave en el desarrollo de la ABPA. Los alérgenos de *A. fumigatus*, especialmente las proteasas, tienen efecto directo en el epitelio respiratorio que resulta en respuesta proinflamatoria e incremento en la exposición alérgica en el tejido broncoalveolar linfóide. La prevalencia de ABPA en FQ de acuerdo a tres grandes series reportadas varía entre 2 y 8%.^{36,76}

El diagnóstico de ABPA es difícil y frecuentemente se retarda debido a que muchos de los criterios diagnósticos son similares a las manifestaciones comunes de FQ; se basa en las características clínicas así como en la reactividad inmunológica a *A. fumigatus*. Los pacientes con ABPA tienen una IgE total elevada, generalmente más de 1 000 UI/mL y desarrollan anticuerpos específicos IgE e IgG para *A. fumigatus*. Recientemente con el desarrollo de estudios de reactividad serológica a alérgenos purificados de *A. fumigatus*, se han establecido diferencias entre la ABPA e individuos atópicos. El paciente atópico desarrolla anticuerpos IgE a los alérgenos purificados Asp f1 y Asp f3, mientras que el individuo con ABPA desarrolla anticuerpos IgE a los alérgenos de *Aspergillus* f2, f3, f4, f6, f12 y f16 con niveles mayores. Las diferencias entre ABPA e individuos atópicos en su respuesta a *A. fumigatus* parece ser cuantitativa y cualitativa.⁷⁵⁻⁷⁷

Se ha demostrado que los anticuerpos IgE e IgA anti-*Aspergillus* se forman principalmente en el tejido linfóide broncoalveolar, mientras que los anticuerpos IgG son producidos en el tejido linfóide periférico. El análisis de células obtenidas de lavado bronquioalveolar en ABPA ha demostrado una mezcla de macrófagos alveolares, eosinófilos y linfocitos, similar a la encontrada en sujetos asmáticos. La infiltración con eosinófilos activados predomina en el líquido de lavado bronquioalveolar y en el tejido pulmonar, liberando mediadores como la proteína básica mayor; otras células predominantes son linfocitos T (CD4+ y CD8+ en proporción de 2:1), linfocitos B y NK.^{76,77}

En modelos humanos y animales, las células T (Th2 CD4+) y sus citocinas, tienen un papel fundamental en el desarrollo de la ABPA. La citocina Th2 (IL-4) juega un papel central en la respuesta inflamatoria observada en pacientes con ABPA sobrerregulando la actividad celular a través de su unión con su receptor alfa (IL-4R α). El receptor de IL-4 está presente en una variedad de células incluyendo células B, células NK, mastocitos, células endoteliales y subpoblaciones de linfocitos T.^{76,77}

Criterios diagnósticos mayores⁷⁷ (C):

1. Deterioro clínico agudo o subagudo (tos, sibilancias, intolerancia al ejercicio, asma inducida por ejercicio, deterioro de la función pulmonar, aumento de la expectoración) no atribuible a otra etiología.
2. Concentración de IgE sérica total mayor de 1 000 UI/mL (2 400 ng/mL), a menos que el paciente esté recibiendo esteroides sistémicos (repetir al retirar esteroides).
3. Reactividad cutánea inmediata a *A. fumigatus* (prueba de prick con roncha mayor de 3 mm rodeada de eritema y sin haber administrado antihistamínicos sistémicos) o presencia *in vitro* de anticuerpos específicos IgE séricos para *A. fumigatus*.
4. Anticuerpos precipitantes para *A. fumigatus* o anticuerpos IgG séricos específicos por una prueba *in vitro*.
5. Anormalidades recientes en la radiografía de tórax (infiltrados, taponos de moco) o en la tomografía (bronquiectasias) que no mejoran con tratamiento a base de antibióticos o fisioterapia.

Criterios diagnósticos menores⁷⁷ (C):

1. Deterioro clínico agudo o subagudo (tos, sibilancias, intolerancia al ejercicio, asma inducida por ejercicio, cambios en la función pulmonar, incremento en la expectoración) no atribuible a otra etiología.
2. IgE sérica total mayor de 500 UI/mL (1 200 ng/mL). Nota: si se sospecha ABPA y la IgE sérica es de 200 a 500 UI/mL, se recomienda repetir la prueba en uno a tres meses. Si está con tratamiento a base de esteroides sistémicos, repetir la prueba al discontinuar su uso.
3. Reactividad cutánea inmediata a *Aspergillus* (prueba de prick con roncha mayor de 3 mm rodeada de eritema y sin haber administrado antihistamínicos sistémicos) o presencia *in vitro* de anticuerpos específicos IgE séricos para *A. fumigatus*.
4. Una de las siguientes:
 - a) Precipitinas para *A. fumigatus* o demostración *in vitro* de anticuerpos IgG específicos.
 - b) Nuevas anormalidades en la radiografía de tórax (infiltrados, taponos de moco) o en la tomografía (bronquiectasias), que no mejoran con el tratamiento.

Debido al alto riesgo relativo de ABPA en pacientes con FQ, aun con amplias diferencias en su prevalencia, se recomienda realizar tamizaje en los siguientes casos:

- a) Alto nivel de sospecha en pacientes mayores de seis años.
- b) Determinación anual de IgE sérica. Si la cifra es mayor de 500 UI/mL, realizar prueba de reactividad cutánea inmediata para *Aspergillus*, o determinación de anticuerpos específicos IgE. Si son positivos, aplicar criterios mínimos de diagnóstico.
- c) Si la IgE total sérica es de 200 a 500 UI/mL, repetir la prueba y realizar otros estudios: prueba de prick, anticuerpos específicos IgE, precipitinas o anticuerpos IgG y radiografía de tórax.

Tratamiento de la ABPA

El tratamiento de la ABPA debe enfocarse primeramente a disminuir la inflamación y la actividad inmunológica, por lo que la terapia con esteroides sistémicos es prioritaria. El segundo punto importante a considerar es la disminución de la carga antigénica por la colonización del árbol bronquial. Reducir la carga antigénica en el tracto respiratorio disminuye la estimulación antigénica, la respuesta inflamatoria, disminuye los síntomas y posiblemente reduzca el riesgo en el largo plazo de progresión de la enfermedad. Hay evidencia clínica de la utilidad del itraconazol en exacerbaciones de la ABPA, así como de que su uso facilita la disminución en la dosis de esteroides sistémicos. No hay evidencia para recomendar otros antifúngicos ya sea en forma oral o inhalada y tampoco se recomienda el uso de esteroides inhalados en el tratamiento inicial, para prevenir fibrosis pulmonar o para la disfunción pulmonar crónica causada por ABPA en pacientes con FQ. Los corticoides inhalados y posiblemente los modificadores de leucotrienos pueden, sin embargo, ser útiles si existe un componente asmático en la ABPA.⁷⁷

Se sugiere la terapia inicial con prednisona a 2 mg/kg/día durante una a dos semanas, continuando con 1 mg/kg/día por una a dos semanas adicionales y finalmente la misma dosis en días alternos, para discontinuarla al cabo de dos a tres meses. La decisión para

disminuir o retirar el esteroide se basa en la mejoría clínica y la reducción de la IgE total sérica. El itraconazol a dosis de 5 mg/kg hasta una dosis máxima de 200 mg dos veces al día puede ser agregado a la terapia si el paciente muestra una pobre respuesta clínica y serológica a los esteroides. En casos donde la respuesta clínica es subóptima, es necesario determinar los niveles séricos de itraconazol (mayores de 1 mg/L), para asegurar niveles plasmáticos adecuados después de una a dos semanas de tratamiento; la duración total del tratamiento con itraconazol es de tres a seis meses. Todos los pacientes tratados con itraconazol deben tener un control periódico de la función hepática así como la interacción con otras drogas.⁷⁷ No hay datos suficientes sobre la eficacia y seguridad de otros antifúngicos como el voriconazol, así como sobre el uso de esteroides inhalados para el tratamiento de la ABPA en la FQ.

Otros filamentos fúngicos aislados de la vía respiratoria del paciente con FQ y cuya significancia clínica es desconocida son *Scedosporium apiospermum*, *Wangiella dermatitidis* y *Penicillium emersonii*.⁷⁷

MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS

Las micobacterias no tuberculosas han sido aisladas con una frecuencia creciente en las secreciones respiratorias de pacientes con FQ. En un estudio prospectivo realizado en 21 centros de FQ en Estados Unidos, la prevalencia de aislamientos de micobacterias atípicas en esputo fue de 13%,^{78,79} siendo las especies más comúnmente aisladas el complejo *Mycobacterium avium* (72%) y *Mycobacterium abscessus* (16%). Los casos positivos se presentan más comúnmente en pacientes adultos y colonizados por *S. aureus*. Ello sugiere que la vigilancia y control del paciente con FQ debe incluir cultivos específicos para micobacterias, sobre todo en pacientes adultos.

Los criterios sugestivos de infección mas que de colonización son los recomendados por la *American Thoracic Society* e incluyen: cultivos positivos seriados (tres por lo menos), cultivo positivo asociado con exacerbación pulmonar que no responde a la terapia antimicrobiana habitual o una TAC

con imágenes caracterizadas por nódulos pulmonares periféricos, enfermedad quística o cavitaria y consolidaciones segmentarias. Finalmente, puede recurrirse a la biopsia pulmonar donde se demuestre enfermedad granulomatosa.⁷⁹

HIPOXEMIA Y USO DE OXÍGENO SUPLEMENTARIO

Debido a las alteraciones progresivas que causan obstrucción de la vía aérea, en FQ se modifica la relación V/Q, especialmente en los pacientes con afectación moderada y grave, por lo que pueden presentar hipoxemia durante el sueño, el ejercicio o en el transcurso de una exacerbación. En este último caso la hipoxemia suele ser transitoria.

No existen guías o consensos que definan la hipoxia en FQ, ni cuando se deba comenzar con oxígeno suplementario. Por otra parte, en pacientes adultos medir la PaO₂ arterial es imprescindible, pero esto no siempre es posible en niños, por lo que la principal herramienta en este grupo etáreo es la medición de la saturación de oxígeno por pulsoximetría.⁸⁰

Para evaluar la hipoxia una medida aislada no es suficiente; la saturación de oxígeno debe ser medida cada vez que el paciente concurra a la consulta, despierto en reposo, dormido, en actividad, alimentándose, etc. La hipoxemia durante el sueño o periodos de hipoxia menos extensos, aunque reiterados durante el ejercicio, pueden ser deletéreos para el paciente con FQ.⁸¹

La caída del oxígeno en sangre se asocia a incremento de la presión arterial pulmonar, altera la calidad y duración del sueño, afecta la calidad de vida y reduce la capacidad de ejercicio.⁸² Además, hay alguna evidencia que sugiere que bajos niveles de oxígeno pueden contribuir al deterioro de la función pulmonar, estimulan la inflamación a través de citocinas, favorecen el crecimiento de *P. aeruginosa* en biofilme y por este mecanismo, incrementa la resistencia de esta bacteria a los antibióticos.⁸²

El desarrollo de hipertensión pulmonar se correlaciona con la hipoxemia, indepen-

dientemente de la función pulmonar. La herramienta más importante para prevenir o retardar el desarrollo de hipertensión pulmonar es la terapia con oxígeno.

EVALUACIÓN DE LA HIPOXEMIA

A los pacientes con FQ, como a todo enfermo pulmonar crónico, se les debe realizar la oximetría en reposo en cada visita al consultorio. Aquellos pacientes con saturación diurna menor de 93% en reposo y/o aquellos pacientes con un VEF₁ menor de 65% deben tener estudio del sueño (polisomnografía), o al menos oximetría durante el sueño (mínimo cuatro horas de sueño).⁸¹

Para evaluar la saturación de oxígeno durante el ejercicio, el estándar de oro es la prueba cardiopulmonar con gases arteriales y espirados. Otra prueba que puede utilizarse si no se dispone de la anterior, es la de caminata de seis minutos o la de escalón; son pruebas sencillas de ejercicio submáximo.⁸²

Debe tenerse en cuenta la posibilidad de hipoxemia durante los vuelos de avión, sobre todo si son prolongados, ya que la FiO₂ en la cabina es aproximadamente de 15% en lugar de 21% en el aire inspirado a nivel del mar. Si el paciente con oxígeno va a efectuar un viaje aéreo se debe aumentar el flujo de oxígeno.

INDICACIONES DE OXÍGENO SUPLEMENTARIO

- PaO₂ menor de 60 mm Hg o saturación de oxígeno menor a 90% respirando aire ambiente en niños mayores y adultos.⁸³
- En lactantes saturación de oxígeno menor a 92%.⁸⁰
- Hipertensión pulmonar y cor pulmonale.
- Saturación de oxígeno menor de 88 a 90% durante el ejercicio.
- Saturación de oxígeno menor a 88% durante 10% del tiempo total de sueño.

OBJETIVOS DEL USO DE OXÍGENO SUPLEMENTARIO

- Lograr una PaO₂ mayor de 60 o saturación de oxígeno mayor de 90%, sin efectos adversos sobre la PCO₂ o el pH. Si la

- PCO₂ está elevada se indica oxígeno con cautela, ya que puede aumentar la hiper-capnia. En algunos pacientes puede ser necesario administrar oxígeno con ventilación a presión positiva no invasiva durante el sueño.
- b) Aliviar la disnea y síntomas relacionados con la hipoxia.
 - c) Mejorar la capacidad de ejercicio.
 - d) Disminuir la resistencia vascular en la hipertensión pulmonar y cor pulmonale.

FUENTES DE OXÍGENO

La elección de la fuente de oxígeno se basará en los requerimientos que pueden ser nocturnos o continuos, en el grado de actividad del paciente y disponibilidad del proveedor. Así, podemos utilizar concentradores de oxígeno que requieren electricidad, tanques de oxígeno comprimido estacionarios o portátiles, equipos de oxígeno líquido con mochila, todos ellos administrados a través de puntas nasales.

RIESGOS DE LA TERAPIA CON OXÍGENO

- a) Seguridad en el hogar, el oxígeno es inflamable.
- b) Puede ser visto como paliativo y no como tratamiento activo.
- c) Puede generar la producción de radicales libres que dañen el pulmón.
- d) Si el flujo es muy alto puede deprimir el centro respiratorio y provocar hipoventilación con retención de CO₂.

COMPLICACIONES PULMONARES

La incidencia de complicaciones pulmonares en FQ ha aumentado a medida que lo ha hecho la esperanza de vida; aunque muchas de ellas pueden aparecer desde etapas tempranas de la vida, otras pudieran considerarse como parte de la evolución natural de la enfermedad.^{36,84}

Las complicaciones pulmonares pueden resumirse como sigue:

- a) Aspergilosis broncopulmonar alérgica.
- b) Neumotórax. Se presenta en 16 a 20% de los pacientes mayores de 18 años.

- c) Hemoptisis. Se presenta en 16 a 20% de los mayores de 18 años.
- d) Sinusitis. Se presenta en más de 90% de los pacientes.
- e) Atelectasia.
- f) Bulas.
- g) Bronquiectasias.
- h) Cor pulmonale.
- i) Infección por micobacterias atípicas.

Muchos de estos signos clínicos pueden considerarse como parte de la evolución natural de la enfermedad.

Estas complicaciones no son motivo de revisión para la presente Guía.

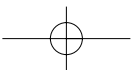
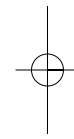
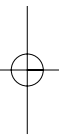
BIBLIOGRAFÍA

1. Zuelzer WW, Newton WA. The pathogenesis of fibrocystic disease of the pancreas. A study of 36 cases with special reference to the pulmonary lesions. *Pediatrics*. 1949; 4: 53-69.
2. Wanner A, Salathe M, O'Riordan TG. Mucociliary clearance in the airways. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996; 154: 1868-1902.
3. Matthews LW, Spector S, Lemm J, Potter JL. Studies on pulmonary secretions. I. The overall chemical composition of pulmonary secretions from patients with cystic fibrosis, bronchiectasis, and laryngectomy. *Am Rev Respir Dis*. 1963; 88: 199-204.
4. Cantin A. CF lung inflammation: early, sustained and severe. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 151:939-41.
5. Courtney JM, Ennis M, Elborn JS. Cytokines and inflammatory mediators in cystic fibrosis. *J Cystic Fibrosis*. 2004; 3: 223-31.
6. Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 168:918.
7. Rosenfeld M, Ramsey BW, Gibson RL. *Pseudomonas* acquisition in young patients with cystic fibrosis: pathophysiology, diagnosis and management. *Curr Opin Pulm Med*. 2003; 9: 492.
8. Shak S, Capon DJ, Hellmiss R, Marsters SA, Baker CL. Recombinant human Dnase I reduces the viscosity of cystic fibrosis sputum. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1990; 87: 9188-92.
9. Chmiel JF, Berger M, Konstan MW. The role of inflammation in the pathophysiology of CF lung disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2002; 23: 5-27.

10. Konstan MW, Davis PB. Pharmacological approaches for the discovery and development of new anti-inflammatory agents for the treatment of cystic fibrosis. *Adv Drug Deliv Rev.* 2002; 54: 1409-23.
11. Kikuchi T, Hagiwara K, Honda Y, y col. Clarithromycin suppressed lipopolysaccharide-induced interleukin-8 production by human monocytes through AP-1 and NF-KB transcription factors. *J Antimicrob Chemother.* 2002; 49: 745-55.
12. Tirouvanziam R, de Bentzmann S, Hubeau C, Hinrnsky J, Jacquot J, Peault B, Puchelle E. Inflammation and infection in naïve human cystic fibrosis airway grafts. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2000; 23: 121-7.
13. Kettle AJ, Chan T, Osberg I, y col. Myeloperoxidase and protein oxidation in the airways of young children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 107: 1317-23.
14. Sanak M, Simon H-U, Szczeklik. Leukotriene C4 synthase promoter polymorphism and risk of aspirin-induced asthma. *Lancet.* 1997; 350: 1599-1600.
15. Long FR, Williams RS, Castille RG. Structural airway abnormalities in infants and children with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2004; 144: 154.
16. Boucher RC. An overview of the pathogenesis of cystic fibrosis lung disease. *Adv Drug Deliv Rev.* 2002; 54: 1359-71.
17. Matsui H, Grubb BR, Tarran R, Randel SH, Gatzj J, Davis CW, Boucher RC. Evidence for periciliary liquid layer depletion, not abnormal ion composition, in the pathogenesis of cystic fibrosis airways disease. *Cell.* 1998; 95: 1005-15.
18. Knowles MR, Boucher RC. Mucus clearance as a primary innate defense mechanism for mammalian airways. *J Clin Invest.* 2002; 109: 571-7.
19. Boucher RC. New concepts of the pathogenesis of cystic fibrosis lung disease. *Eur Respir J.* 2004; 23: 146-58.
20. Chow CW, Landau LI, Taussing LM. Bronchial mucous glands in the newborn with cystic fibrosis. *Eur J Pediatr.* 1982; 139: 240-3.
21. Hiatt PW, Grace SC, Kozinetz CA, Raboudi SH, y col. Effects of viral lower respiratory tract infection on lung function in infants with cystic fibrosis. *Pediatrics.* 1999; 103: 619-26.
22. Muhlebach MS, Stewart PW, Leigh MW, Noah TL. Quantitation of inflammatory responses to bacteria in young cystic fibrosis and control patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 160: 186-91.
23. Balough K, McCubbin M, Weinberger M, Smits W, Ahrens R, Fick R. The relationship between infection and inflammation in the early stages of lung disease from cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 1995; 20: 63-70.
24. Gutierrez JP, Grimwood K, Armstrong DS, Carlin JB, y col. Interlober differences in bronchoalveolar lavage fluid from children with cystic fibrosis. *Eur Resp J.* 2001; 17: 281-6.
25. Tiddens HA. Detecting early structural lung damage in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2002; 34: 228-31.
26. Dakin CJ, Numa AH, Wang H, Morton JR, Vertzyas CC, Henry RL. Inflammation, infection, and pulmonary function in infants and young children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165: 904-10.
27. Bonfield TL, Panuska JR, Konstan MW, Hilliard KA, Hilliard JB, Ghnaim H, Berger M. Inflammatory cytokines in cystic fibrosis lungs. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 152: 2111-8.
28. Durieu I, Peyrol S, Gindre D, Bellon G, Durand DV, Pacheco Y. Subepithelial fibrosis and degradation of the bronchial extracellular matrix in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 158: 580-8.
29. Gappa M, Ranganathan SC, Stocks J. Lung function testing in infants with cystic fibrosis: lessons from the past and future directions. *Pediatr Pulmonol.* 2001; 32: 228-45.
30. Marostica PJC, Weist AD, Eigen H, y col. Spirometry in 3-to 6-year-old children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166: 67-71.
31. Armstrong DS, Grimwood K, Carlin JB, Carzino R, Olinsky A, Phelan PD. Bronchoalveolar lavage and oropharyngeal cultures to identify lower respiratory pathogens in infants with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 1996; 21: 267-75.
32. Bauernfeind A, Marks MI, Strandvik B, editores. *Cystic fibrosis pulmonary infections: Lessons from around the world.* Basel: Birkhauser Verlag; 1996.
33. Ratjen F, Doring G, Nikolaizik W. Effect of inhaled tobramycin on early *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in patients with cystic fibrosis. *Lancet.* 2001; 358: 983-4.
34. Sorgel F, Kinzig M, Labisch C, Hofman M, Stephan U. Pharmacokinetics of antibacterials in cystic fibrosis. En: Bauernfeind A, Marks MI, Strandvik B, editores. *Cystic fibrosis pulmonary infections: Lessons from around the world.* Basel: Birkhauser Verlag; 1996. p. 13-27.
35. Kenwood CJ, Livermore DM, James D, Warner M and the *Pseudomonas* Study Group. Antimicrobial susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa*: results of a UK survey and evaluation of the British Society

- for Antimicrobial Chemotherapy disc susceptibility test. *J Antimicrob Chemother.* 2001; 47: 789-99.
36. Cystic Fibrosis Foundation, Patient Registry 2006 Annual Data Report, Bethesda, Maryland. 2007.
 37. Nixon GM, Armstrong DS, Carzino R, Carlin JB, Olinsky A, Robertson CF, y col. Clinical outcome after early *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2001; 138: 699-704.
 38. Doring G, Conway SP, Heijerman HGM, Hodson M, Hoiby N, Smyth A, y col. Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: A European Consensus. *Eur Respir J.* 2000; 16: 749-67.
 39. Hutchinson ML, Govan JRW. Pathogenicity of microbes associated with cystic fibrosis. *Microb Infect.* 2000; 27: 73-7.
 40. Denton M, Kerr KG. Microbiological and clinical aspects of infection associated with *Stenotrophomonas maltophilia*. *Clin Microbiol Rev.* 1998; 11: 57-87.
 41. Govan JRW, Deretic V. Microbial pathogenesis in cystic fibrosis: mucoid *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cepacia*. *Microbiol Rev.* 1996; 60: 539-74.
 42. DeBoeck K, Alifler M, Vandeputte S. Sputum induction in young cystic fibrosis patients. *Eur Respir J.* 2000; 16: 91-4.
 43. Sagel SD, Kapsner R, Osber I, Sontag MK, Accurso FJ. Airway inflammation in children with cystic fibrosis and health children assessed by sputum induction. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 32: 356-66.
 44. Rosenfeld M, Emerson J, Accurso FJ, Armstrong D, Castile R, Grimwood K, y col. Diagnostic accuracy of oropharyngeal cultures in infants and young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 1999; 28: 321-8.
 45. Rosenfeld M, Gibson RL, McNamara S, Emerson J, Burns JL, Castile R, y col. Early pulmonary infection, inflammation, and clinical outcomes in infants with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2001; 164: 1425-31.
 46. Ratjen F, Rietschel E, Griesse M, Ballman M, Kleinau I, Doring G, y col. Fractional analysis of bronchoalveolar lavage fluid cytology in cystic fibrosis patients with normal lung function. Bronchoalveolar lavage for the evaluation of antiinflammatory treatment (BEAT) study group. *Eur Respir J.* 2000; 15: 141-5.
 47. Elborn JS, Cordon SM, Shale DJ. Inflammatory response to first infection with *P. aeruginosa*. *Pediatr Pulmonol.* 1993; 15: 287-91.
 48. Pressler T, Pedersen SS, Espersen F, Hoiby N, Koch C. IgG subclass antibodies to *Pseudomonas aeruginosa* in sera from patients with chronic *P. aeruginosa* infection investigated by ELISA. *Clin Exp Immunol.* 1990; 81: 428-34.
 49. Brett MM, Ghoneim ATM, Littlewood JM, Losowsky MS. Serum IgG antibodies in patients with cystic fibrosis with early *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Arch Dis Child.* 1987; 62: 357-61.
 50. Pond M, Carr I, Littlewood JM, Conway SP. A longitudinal study of anti-pseudomonas ELISA in young adults with cystic fibrosis. 19th European Cystic Fibrosis Conference. Paris. 1994. Poster 24.
 51. Aebischer CC, Aebi C, Schoni MH. *Staphylococcus aureus* septicaemia in a patient with cystic fibrosis. *Eur J Pediatr.* 2000; 159: 689-91.
 52. Weaver LT, Green MG, Nicholson K, Mills J, Heeley ME, Kuzemko JA, y col. Prognosis in cystic fibrosis treated with continuous flucoxacin from the neonatal period. *Arch Dis Child.* 1994; 70: 84-9.
 53. Stutman HR, Lieberman JM, Nussbaum E, Marks MI. Antibiotic prophylaxis in infants and young children with cystic fibrosis: a randomized controlled trial. *J Pediatr.* 2002; 140: 299-305.
 54. Smyth A. Prophylactic antibiotics in cystic fibrosis: A conviction without evidence? *Pediatr Pulmonol.* 2005; 40: 471-6.
 55. Rayner RJ, Hiller EJ, Ispahani P, Baker M. *Haemophilus* infection in cystic fibrosis. *Arch Dis Child.* 1990; 65: 255-8.
 56. Bilton D, Pye A, Johnson MM, Mitchel JL, Dodd M, Webb AK, y col. The isolation and characterization of non-typeable *Haemophilus influenzae* from the sputum of adult cystic fibrosis patients. *Eur Respir J.* 1995; 73: 519-23.
 57. Pamukcu A, Bush A, Buchdahl R. Effects of *Pseudomonas aeruginosa* colonization on lung function and anthropometric variables in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 1995; 19: 10-5.
 58. West SE, Zeng L, Lee B, Kosorok MR, y col. Respiratory infections with *Pseudomonas aeruginosa* in children with cystic fibrosis: early detection by serology and assessment of risk factors. *JAMA.* 2002; 287: 2958-67.
 59. Emerson J, Rosenfeld M, McNamara S, Ramsey BW, Gibson RL. *Pseudomonas aeruginosa* and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2002; 34: 377-9.
 60. Frederiksen B, Koch C, Hoiby N. Changing epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* infection in Danish cystic fibrosis patients (1974-1995). *Pediatr Pulmonol.* 1999; 28: 159-66.
 61. Wood RE, Piazza F. Survival in cystic fibrosis: correlation with treatment in three cystic fibrosis centers. 10th International Cystic Fibrosis Congress, Sydney

1988. Excerpta Medica Asia Pacific Congress Series 74. 1988. p. 79.
62. Dakin C, Henry RL, Field P, Morton J. Defining an exacerbation of pulmonary disease in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2001; 31: 436-42.
 63. Elphick HE, Tan A. Single versus combinations intravenous antibiotic therapy for people with cystic fibrosis (Cochrane review). En: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2002. Oxford: Update Software.
 64. Masterton RG, Greening A, Rogers H, Range S, Legge KS, y col. A multicentre study of the safety and efficacy of piperacillin/tazobactam plus tobramycin in the treatment of respiratory exacerbations in adult cystic fibrosis patients. *Bugs & Drugs.* 2000; 6: 4.
 65. McLoskey M, McCaughan J, Redmond AO, Elborn JS. Clinical outcome after acquisition of *Burkholderia cepacia* in patients with cystic fibrosis. *Irish J Med Sci.* 2001; 170: 28-31.
 66. Muhdi K, Edenborough FJ, Gumery L, O'Hickey S, Smith EG, Smith DL, y col. Outcome for patients colonized with *Burkholderia cepacia* in a Birmingham Cystic Fibrosis Clinic at the end of an epidemic. *Thorax.* 1996; 51: 374-7.
 67. Coenye T, Vandamme P, Govan JRW, LiPuma JJ. Taxonomy and identification of the *Burkholderia cepacia* complex. *Clin Microbiol Rev.* 2001; 39: 3427-36.
 68. Jones AM, Dodd ME, Webb AK. *Burkholderia cepacia*: current clinical issues, environmental controversies and ethical dilemmas. *Eur Resp J.* 2001; 17: 295-301.
 69. Aaron SD, Ferris W, Henry DA, Speert DP, MacDonald NE. Multiple combination bacterial antibiotic testing for patients with cystic fibrosis infected with *Burkholderia cepacia*. *Am J Crit Care Med.* 2000; 161: 1206-12.
 70. Demko CA, Stern RC, Doershuk CF. *Stenotrophomonas maltophilia* in cystic fibrosis: incidence and prevalence. *Pediatr Pulmonol.* 1998; 25: 304-8.
 71. Kataoke D, Fujiwara H, Kawakami T, Tanaka Y, Tanimoto A, Ikawa S. The indirect pathogenicity of *Stenotrophomonas maltophilia*. *Int J Antimicrob Agents.* 2003; 22: 601-66.
 72. Chen KY, Ko SC, Hsueh PR, y col. Pulmonary fungal infection: Emphasis on microbiological spectra, patient outcome and prognostic factors. *Chest.* 2001; 120: 177-84.
 73. Maiz L, Cuevas M, Quirce S, Canon JF, Pacheco A, Sousa A, Escobar H. Serologic IgE immune responses against *Aspergillus fumigatus* and *Candida albicans* in patients with cystic fibrosis. *Chest.* 2002; 121: 782-8.
 74. Hanley-Lopez J, Clement LT. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2000; 6: 540-4.
 75. Moss RB. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2002; 23: 87-104.
 76. Mastella G, Rainisio M, Harms HK, Hodson ME, Koch C, Navarro J, Strandvik B, McKenzie SG. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. A European epidemiological study. *Eur Respir J.* 2000; 16: 464-71.
 77. Stevens DA, Moss RB, Kurup VP, Knutsen AP, Greenberger P, Judson MA, Denning DW, Cramer R, Brody AS, Light M, Skov M, Maish W, Mastella G. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis - state of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. *Clin Infect Dis.* 2003; 37 Suppl3: S225-S264.
 78. Olivier KN, Weber DJ, Wallace RJ, Faiz AR, Lee JH, Zhang Y, Brown-Elliott BA, y col. Nontuberculous Mycobacteria in Cystic Fibrosis Study Group. Nontuberculous mycobacteria I: Multicenter prevalence study in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 167: 828-34.
 79. Olivier KN, Weber DJ, Lee JH, Handler A, Tudor G, Molina PL, Tomashefsky J, Knowles MR. Nontuberculous Mycobacteria in Cystic Fibrosis Study Group. Nontuberculous mycobacteria II: Nested-cohort study for impact on cystic fibrosis lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 167: 835-40.
 80. Balfour-Lynn IM, Primhakn RA, Shaw BH. Home oxygen for children-who, how and when? *Thorax.* 2005; 60: 76-81.
 81. Urquhart DS, Montgomery H, Jaffé A. Assessment of hypoxia in children with cystic fibrosis. *Arch Dis Child.* 2005; 90: 1138-43.
 82. Urquhart DS, Narang I, Jaffé A. Cystic fibrosis. *Worldwide Newsletter* November 2007- edition; 10: 24-29.
 83. Yankaskas J, Marshall B et al. Cystic fibrosis adult care-Consensus Conference Report. *Chest.* 2004; 125 Suppl 1; S1-39.
 84. Schidlow DV, Taussing LM, Knowles MR. Cystic Fibrosis Conference Consensus Conference, Report of pulmonary complications in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 1993; 15: 187-98.



CAPÍTULO 6

ANTIBIÓTICOS NEBULIZADOS

Existe un renovado interés en el uso de antibióticos aerosolizados (inhales) en la fibrosis quística (FQ) durante las últimas décadas. Los beneficios potenciales de utilizar antibióticos vía aerosol incluyen su depósito directo en el sitio endobronquial de la infección, disminución de su toxicidad debido a una absorción sistémica limitada, mejor relación costo-beneficio y una mejor calidad de vida cuando se comparan con la administración intravenosa (IV).¹⁻³

La mayoría de los estudios ha demostrado la eficacia del antibiótico nebulizado para la terapia supresiva en el paciente en condición clínica estable, colonizado crónicamente por *Pseudomonas aeruginosa* y para retardar la infección/colonización o erradicar la primera infección por *P. aeruginosa* (terapia de erradicación). Sin embargo, son pocos los estudios que se han realizado sobre su utilidad como terapia adjunta en las exacerbaciones de la enfermedad pulmonar.

AMINOGLUCÓSIDOS

Los aminoglucósidos son los antibióticos más extensamente estudiados para administrarse en forma nebulizada ya que permanecen bioactivos y su absorción es pobre a través de la superficie epitelial, alcanzando altas concentraciones en las secreciones bronquiales y con mínima toxicidad sistémica.⁴ Diversos estudios han demostrado que dosis de 600 mg de tobramicina superan más de 10 veces la concentración mínima inhibitoria (CMI) para cepas de *P. aeruginosa* susceptibles a tobramicina⁵ (Nivel III), así como una mejoría significativa en las pruebas de función respiratoria (VEF₁), compa-

rada con la administración de placebo en los primeros 28 días de tratamiento.

En un estudio multicéntrico con 464 pacientes se utilizaron dosis de 300 mg de tobramicina estéril, libre de preservativos y no pirogénica, administrada dos veces al día en pacientes de seis años o más de edad, colonizados por *P. aeruginosa*, en ciclos alternos de 28 días de tratamiento y 28 de descanso (Nivel Ib). La tobramicina mejoró significativamente la función respiratoria, disminuyó la densidad bacteriana en el esputo, redujo el número de hospitalizaciones y la necesidad de utilizar otros antibióticos antipseudomonas.⁶

POLIMIXINAS

El grupo de antibióticos polipéptidos derivados de las polimixinas se absorben escasamente a través de las superficies mucosas, por lo que representan una buena alternativa para su administración en aerosol, con altos niveles en secreciones bronquiales y mínimos efectos secundarios, así como bajo riesgo del desarrollo de cepas de *P. aeruginosa* resistentes.³

La terapia supresiva con colomicina nebulizada a dosis de 1 millón de unidades dos veces al día durante 90 días demostró una disminución significativa en la frecuencia de aislamientos de *P. aeruginosa* en esputo y una menor tasa de deterioro en la capacidad vital forzada (CVF), sin efectos adversos.^{7,8}

OTROS ESTUDIOS

Se ha utilizado la terapia combinada con colomicina inhalada y ciprofloxacina oral para tratamiento de erradicación o retardar

la colonización por *P. aeruginosa*⁹ (Nivel Ib¹⁰). Los resultados sugieren que la colomicina nebulizada puede tener un efecto terapéutico sola, o en combinación con un agente oral en la infección inicial por *P. aeruginosa*.

En un estudio comparativo con 300 mg de tobramicina libre de preservativos (TOBI[®]) administrada en forma nebulizada dos veces al día y colomicina a dosis de 1 millón de unidades nebulizada dos veces al día, se demostró una reducción en el contenido bacteriano en esputo con ambos regímenes, así como una mejoría en las pruebas de función respiratoria (VEF₁) de 6.7% para la tobramicina comparada con 0.37% para colomicina¹¹ (Nivel Ib).

Una revisión reciente en Cochrane confirmó el beneficio de la terapia con antibióticos antipseudomonas nebulizados en pacientes con FQ colonizados crónicamente por *P. aeruginosa* y sin efectos sistémicos serios demostrables¹² (Nivel Ia).

RECOMENDACIONES PARA EL USO DE ANTIBIÓTICOS NEBULIZADOS

La única preparación de antibiótico para utilizarse por vía inhalada aprobada por la FDA y la *Cystic Fibrosis Foundation*,¹⁷ es la tobramicina libre de preservativos en presentación de 300 mg de solución (TOBI[®]). Sin embargo, en Europa la colomicina (Colomycin) ha sido utilizada y aprobada para uso nebulizado en pacientes con FQ.

1. Los pacientes considerados como candidatos para el uso de antibióticos nebulizados son: a) De seis años o más de edad; b) VEF₁ igual o mayor de 25% del valor predictivo; c) colonizados con *P. aeruginosa*; para tratamiento de erradicación, de exacerbación moderada o tratamiento supresivo; d) capaces de utilizar el nebulizador y cumplir el régimen terapéutico establecido (Grado A).

Comentario. La decisión de iniciar el tratamiento antes de los seis años de edad deberá estar basada en el juicio médico con una relación costo-beneficio favorable para el paciente. El tratamiento puede utilizarse de manera conjunta con otras terapias inhaladas; rhDNasa,

esteroides o broncodilatadores. No deberá utilizarse en mujeres embarazadas y debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal.

2. Cuando el médico prescriba otras formulaciones de antibiótico nebulizado no aprobadas deberá: a) informar al paciente qué perfil de seguridad del antibiótico se desconoce; b) conocer los efectos tóxicos del antibiótico; c) establecer una forma de control para asegurar que el paciente no sufra de efectos tóxicos importantes (Grado B).
3. La tobramicina nebulizada libre de preservativos o en forma alternativa la colomicina pueden ser consideradas para supresión bacteriana en pacientes menores de seis años, con VEF₁ menor de 25% del valor predictivo o en pacientes colonizados por otros patógenos susceptibles a tobramicina o colomicina (Grado B).
4. No hay estudios que demuestren la eficacia del uso de antibióticos nebulizados como reemplazo a la terapia intravenosa para el tratamiento de las exacerbaciones pulmonares graves en FQ. Puede haber situaciones individuales que a juicio médico, justifiquen el uso de un antibiótico nebulizado conjuntamente con el intravenoso u oral (fluoroquinolonas) para el manejo de las exacerbaciones (Grado B).
5. No hay estudios que justifiquen el uso de antibiótico nebulizado para prevenir la infección por *P. aeruginosa* (Grado B).

Comentario. Ejemplos potenciales de otras aplicaciones para el uso de antibiótico nebulizado incluyen: a) uso como monoterapia para exacerbaciones pulmonares leves; b) uso combinado con antibiótico intravenoso para exacerbaciones pulmonares complicadas con bacterias resistentes; c) uso combinado con fluoroquinolonas orales para exacerbaciones leves o moderadas no complicadas o para tratamiento de erradicación.

DOSIS APROPIADA Y MÉTODO DE APLICACIÓN

Desde la década de 1960 es bien conocido que el esputo del paciente con FQ puede

antagonizar la bioactividad de antibióticos como neomicina y polimixina, debido a componentes como las glucoproteínas, las mucinas y cationes mono o divalentes contenidos en las secreciones de la vía aérea.^{13,14} Sin embargo, factores como la cantidad del medicamento en el tracto respiratorio inferior, la eficacia en la liberación del aerosol y el tamaño de la partícula necesario para su depósito, son capaces de contrarrestar este antagonismo.

La cantidad de glucoproteínas en el esputo puede variar de un paciente a otro, desde 60 mg/g, hasta 155 mg/g. Por lo que la cantidad de tobramicina que necesita ser depositada en la vía respiratoria para alcanzar concentraciones bactericidas puede variar sustancialmente de un paciente a otro. Una dosis de tobramicina de 600 mg⁴ alcanza una concentración pico promedio de 400 µg/g de esputo, lo que indica que muchos de los pacientes que participaron en el estudio recibieron más antibiótico del necesario para eliminar *P. aeruginosa*. Estas observaciones condujeron a determinar la dosis actual de 300 mg/dosis, utilizada en los estudios de fase III.⁶

La biodisponibilidad de la tobramicina libre de preservativos a dosis de 300 mg/dos veces al día se ha estimado en 11.7%, con una concentración sérica promedio de 1 µg/mL, utilizando el nebulizador más eficiente (Pari LC Plus).¹⁷

Para la administración de antibióticos nebulizados deberá utilizarse un compresor con nebulizador tipo jet con ahorrador respiratorio, con la cual se obtiene un depósito de entre 10 y 20%.¹⁵ Los nebulizadores ultrasónicos ofrecen un gasto más alto; sin embargo, la solución sufre calentamiento (lo cual puede desnaturalizar algunas sustancias), su gasto disminuye conforme la osmolaridad de la solución aumenta y finalmente su ciclo de vida útil es relativamente corto.^{16,17}

RECOMENDACIONES PARA ADMINISTRACIÓN Y DOSIS

1. La dosis de 300 mg de tobramicina libre de preservativos debe administrarse utilizando un micronebulizador Pari IC Plus con un

compresor De Vilbiss PulmoAide o el nebulizador E-flow¹⁷ (Grado A). La recomendación para la administración de la colomicina se basa en los mismos equipos¹⁸ (Grado C).

Comentario. Actualmente estos son los sistemas que han mostrado mayor eficacia en estudios multicéntricos. Otro tipo de micronebulizadores o compresores pueden afectar el depósito en el pulmón, la eficacia clínica y la toxicidad. El incremento en la dosis depositada puede también aumentar la absorción sistémica y potencialmente los efectos tóxicos.

2. Basado en las concentraciones en el esputo y eficacia clínica probada, la dosis de 300 mg de tobramicina libre de preservativos debe ser la misma para todos los pacientes de seis años o más de edad¹⁷ (Grado A). La dosis de colomicina es 1 a 2 millones de unidades en presentación en polvo. La colomicina comercializada en preparación líquida está proscrita por la FDA¹⁸ (Grado C).

Comentario. Dosis menores de tobramicina han demostrado una respuesta clínica inconsistente. Son escasos los estudios disponibles en niños menores de seis años y su uso deberá ser evaluado por el médico. La respiración nasal o el llanto interfieren en el depósito en la vía aérea; los niños pequeños tienen volúmenes circulantes bajos. Recientemente un estudio multicéntrico demostró un efecto microbiológico significativo en pacientes menores de seis años con FQ.¹⁹

3. La dosis óptima de tobramicina libre de preservativos es de 300 mg dos veces al día en ciclos de 28 días de tratamiento y 28 días sin recibir tratamiento (Grado A). La dosis óptima de colomicina es de 1 a 2 millones de UI de preparación en polvo, disueltas en 2 a 5 mL de solución isotónica de cloruro de sodio a 0.9% y agua, cada 12 horas, alternando ciclos de un mes de tratamiento y uno de descanso (Grado C).

Comentario. No hay evidencia que apoye su uso por periodos más prolongados, ciclos más reducidos o de tratamiento continuo, excepto como tratamiento de erradicación donde la colomicina ha

- sido utilizada hasta por tres meses en forma continua.¹⁸
4. No se recomienda mezclar otros medicamentos con los antibióticos nebulizados (Grado B).
 5. La administración de cualquier antibiótico nebulizado debe ser precedida de la administración de un broncodilatador de corta acción (salbutamol) (Grado A).
 6. La administración de otros medicamentos inhalados, como DNasa o broncodilatadores, así como la fisioterapia, es recomendable realizarla antes de la administración de cualquier antibiótico nebulizado. La administración de esteroides inhalados o cromoglicato debe ser posterior a la del antibiótico nebulizado (Grado B).

CONTROL DEL PACIENTE

1. Cuando se prescriba una formulación no aprobada de antibiótico para nebulizar se deberá: a) informar al paciente que el perfil de seguridad del antibiótico indicado para nebulizar no ha sido determinado; b) informar al paciente de los posibles efectos tóxicos; c) establecer un programa individualizado de control basado en la toxicidad sistémica conocida¹⁷ (Grado B).
2. Cuando se administra una dosis de 300 mg de tobramicina inhalada, los niveles séricos raramente superan los 2 µg/mL y no existe evidencia de acumulación de dosis. Por lo tanto, no es necesario determinar los niveles séricos del medicamento, a menos que el paciente participe en protocolos de investigación o curse con insuficiencia renal¹⁷ (Grado B). Con respecto a la colomicina se ha descrito exantema cutáneo e infección oral por *Candida albicans*.¹⁸
3. La evaluación de la toxicidad tubular renal y del aclaramiento renal cuando se utiliza tobramicina libre de preservativos debe incluir: a) examen general de orina, nitrógeno de la urea sanguínea y creatinina en el suero después de 180 días acumulados del tratamiento inhalado; b) aclaramiento de creatinina cuando se confirme un incremento de 100% en la creatinina sérica en dos ocasiones con una semana de diferencia¹⁷ (Grado B).
4. El estudio del nervio auditivo cuando se utiliza tobramicina libre de preservativos debe incluir audiometría (límites de 500 a 8 000 Hz) después de 180 días acumulados de terapia inhalada¹⁷ (Grado B).
5. La primera dosis de antibiótico nebulizado debe ser administrada en presencia del médico especialista para detectar efectos secundarios (broncospasmo) y verificar la técnica de administración^{17,18} (Grado B).
6. Si el paciente experimenta una reacción adversa (broncospasmo, opresión torácica, anafilaxia, urticaria, edema perioral o periorbitario) durante el tratamiento, el paciente deberá suprimir el medicamento y acudir a revisión con su médico tratante (Grado B).
7. La hemoptisis es una complicación frecuente del paciente con FQ y enfermedad pulmonar moderada a grave. Aunque no existe evidencia de que el antibiótico inhalado incremente la incidencia de hemoptisis, éste debe ser usado con precaución en el paciente con antecedente o durante un cuadro clínico de hemoptisis (Grado B).
8. Es recomendable realizar pruebas de función respiratoria en la segunda semana de iniciado el tratamiento y posteriormente cada dos a cuatro semanas para valorar la eficacia^{17,18} (Grado A).

Comentario. La falta de mejoría a las dos o cuatro semanas de iniciado el tratamiento no excluye una mejoría posterior. El 30% de los pacientes que no responde tempranamente en los estudios de fase III, demostró mejoría en las pruebas de función respiratoria a los tres meses.
9. Es recomendable realizar evaluaciones de la eficacia en el tratamiento a largo plazo (seis a 12 meses), incluyendo reducción en el número de hospitalizaciones o menos necesidad de antibióticos IV^{17,18} (Grado A).

Comentario. Medir el efecto del antibiótico nebulizado en la frecuencia de hospitalizaciones y uso de antibióticos IV requiere de tratamiento a largo plazo. En los estudios fase III, el impacto sobre estas

variables se presentó entre los cuatro y seis meses.¹⁹

10. Otras variables en el largo plazo son el ausentismo y aprovechamiento escolar, frecuencia de la tos e integración a su núcleo social (Grado B).

Comentario. La exacerbación pulmonar puede ocurrir mientras el paciente recibe tratamiento con antibiótico inhalado, por lo que la eficacia a largo plazo no debe ser valorada durante estos periodos de incremento de síntomas. Si el paciente ha tenido una caída consistente en las pruebas de función respiratoria desde los valores basales, o incremento en el uso de antibióticos IV mientras recibe antibiótico inhalado, será necesario revalorar el estado microbiológico del paciente y descartar otras etiologías.

IMPLICACIONES MICROBIOLÓGICAS DE LOS ANTIBIÓTICOS NEBULIZADOS

Existe el concepto poco documentado de que el uso prolongado de antibióticos nebulizados pudiera conducir al desarrollo de resistencia o sobreinfección por hongos.

Varios estudios publicados han demostrado resistencia transitoria (15% de los pacientes), la cual revierte cuando el tratamiento es discontinuado y la emergencia de resistencia no parece tener consecuencias clínicas.²⁰⁻²²

RECOMENDACIONES PARA LAS IMPLICACIONES MICROBIOLÓGICAS DE LOS ANTIBIÓTICOS NEBULIZADOS

1. Se recomienda correlacionar la sensibilidad *in vitro* con la efectividad *in vivo* ya que no existen datos a este respecto¹⁷ (Grado A).

Comentario. El *National Clinical Committee for Laboratory Standards* define la concentración mínima inhibitoria (CMI) para tobramicina como sigue: igual o mayor de 4 µg/mL, susceptible; 8 µg/mL, intermedia; igual o mayor de 16 µg/mL, resistente. El índice terapéutico necesario

para oto o nefrotoxicidad es muy estrecho, más aún cuando las concentraciones alcanzadas por la vía inhalada son mucho más altas, siendo esto necesario para contrarrestar los efectos inhibitorios del esputo en la bioactividad del medicamento.

2. Se requiere establecer un método estandarizado para determinar alto nivel de resistencia en aislamientos de *P. aeruginosa* (Grado B).

Comentario. La mayoría de los kits comerciales no pueden detectar valores altos en la CMI (más de 8 µg/mL). Los laboratorios clínicos microbiológicos deberán utilizar los estándares para susceptibilidad publicados por el *National Clinical Committee for Laboratory Standards*.

3. La presencia de *P. aeruginosa* es una indicación microbiológica para el uso de antibióticos nebulizados. No hay una contraindicación microbiológica absoluta para el uso de este tipo de terapia. No es contraindicación para el uso de antibiótico nebulizado: a) CMI altas para *P. aeruginosa*; b) *P. aeruginosa* multirresistente; c) aislamiento de *Burkholderia cepacia*^{17,18} (Grado B).

4. No hay indicación microbiológica para discontinuar el tratamiento con antibiótico nebulizado. La emergencia de *P. aeruginosa* resistente o la adquisición de organismos intrínsecamente resistentes como *B. cepacia* o *Stenotrophomonas maltophilia* no impide continuar con el uso de antibiótico nebulizado intermitente^{17,18} (Grado B).

Comentario. Varios estudios han demostrado resistencia transitoria de *P. aeruginosa* durante el tratamiento, que revierte a un fenotipo susceptible al discontinuar el tratamiento. Este hecho apoya la práctica de utilizar la tobramicina libre de preservativos en ciclos de 28 días de tratamiento y 28 sin tratamiento o colomicina en ciclos de 30 días de tratamiento con 30 días de descanso.

5. Debe realizarse cultivo con antibiograma por CMI al término de cada ciclo; pueden utilizarse sistemas automatizados (Grado B).

El uso de antibióticos nebulizados en FQ representa un nuevo horizonte para el tratamiento y

en un corto periodo un aumento en la esperanza de vida para estos pacientes.²³ Es deseable que estudios en el futuro evalúen la seguridad y eficacia de otros antibióticos antipseudomonas por la vía inhalada, así como su eficacia durante las exacerbaciones y nuevos sistemas de aplicación más prácticos, cómodos y rápidos para el paciente. Actualmente los estudios con tobramicina en polvo seco para inhalación son prometedores a este respecto.

BIBLIOGRAFÍA

- Littlewood JM, Smye SW, Cunliffe H. Aerosol antibiotic treatment in cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 1993; 68: 788-92.
- Touw DJ, Brimicombe RW, Hodson ME, y col. Inhalation of antibiotics in cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 1995; 8: 1594-1604.
- Smith AL, Ramsey BW. Aerosol administration of antibiotics. *Respiration*. 1995; 62 Suppl 1: 19-24.
- Ramsey BW, Dorkin HL, Eisenberg JD, y col. Efficacy of aerosolized tobramycin in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1993; 328: 1740-6.
- Smith AL, Ramsey BW, Hedges DL, y col. Safety of aerosol tobramycin administration for 3 months to patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 1989; 7: 265-71.
- Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, y col. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1999; 340: 23-30.
- Littlewood JM, Miller MG, Ghoneim AT, y col. Nebulised colomycin for use in early *Pseudomonas* colonization in cystic fibrosis. *Lancet*. 1995; 1: 865.
- Jensen T, Pedersen SS, Garne S, y col. Colistin inhalation therapy in cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infections. *J Antimicrob Chemother*. 1987; 19: 831-8.
- Valerius NH, Koch C, Hoiby N. Prevention of chronic *Pseudomonas aeruginosa* colonization in cystic fibrosis by early treatment. *Lancet*. 1991; 338: 725-6.
- 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: 330-5.
- Hodson ME, Gallagher CG, Govan JRW. A randomized clinical trial of nebulised tobramycin or colistin in cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2002; 20: 658-64.
- Ryan G, Mukhopadhyay S, Singh M. Nebulised anti-pseudomonal antibiotic therapy for cystic fibrosis (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2002. Oxford: Update Software.
- Mendelman PM, Smith AL, Levy J, y col. Aminoglycoside penetration, inactivation, and efficacy in cystic fibrosis sputum. *Am Rev Respir Dis*. 1985; 132: 761-5.
- Potter JL, Matthews LW, Spector S, y col. Complex formation between basic antibiotics and deoxyribonucleic acid in human pulmonary secretions. *Pediatrics*. 1965; 36: 714-20.
- Coates AI, MacNeish CF, Lands LC, y col. A comparison of vented versus unvented nebulizers for the delivery of tobramycin. *Pediatr Pulmonol*. 1997; 23: 288.
- Wolff RK, Niver RW. Generation of aerosolized drugs. *J Aerosol Med*. 1994; 7: 89-106.
- Campbell PW, Saiman L. Use of aerosolized antibiotics in patients with cystic fibrosis. Consensus Conference. *Chest*. 1999; 116: 775-88.
- Antibiotic treatment for cystic fibrosis. Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Group. Cystic Fibrosis Trust. September 2002.
- Murphy TD, Anbar RD, Lester LA, Nasr SZ, Nickerson B, VanDevanter DR, Colin AA. Treatment with tobramycin solution for inhalation reduces hospitalizations in young CF subjects with mild lung disease. *Pediatr Pulmonol*. 2004; 38: 314-20.
- Gibson RL, Emerson J, McNamara S, Burns JL, Rosenfeld M, y col. Significant microbiological effect of inhaled tobramycin in young children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 167: 841-9.
- Smith AL, Ramsey BW, Hedges DL, y col. Safety of aerosol tobramycin administration for 3 months to patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 1989; 7: 265-71.
- Ratjen F, Doring G, Nikolaizik WH. Effect of inhaled tobramycin on early *Pseudomonas aeruginosa* colonization on patients with cystic fibrosis. *Lancet*. 2001; 358: 983-4.
- McLusky IB, Gold R, Corey M, y col. Long-term effects of inhaled tobramycin in patients with *Pseudomonas aeruginosa*. *Pediatr Pulmonol*. 1989; 7: 42-8.
- Rothman KJ, Wentworth CE. Mortality of cystic fibrosis patients treated with tobramycin solution for inhalation. *Epidemiology*. 2003; 14: 55-9.

CAPÍTULO 7

DORNASA ALFA RECOMBINANTE HUMANA (rhDNasa)

La enfermedad respiratoria en pacientes con fibrosis quística (FQ) está caracterizada por obstrucción de las vías respiratorias por acumulación de secreciones purulentas, infección respiratoria crónica recurrente y deterioro progresivo de la función respiratoria.¹ Las propiedades viscoelásticas anormales de las secreciones en FQ son atribuidas principalmente a dos macromoléculas: glicoproteínas del moco y ácido desoxirribonucleico (ADN).² El ADN libre procede de la destrucción del núcleo de polimorfonucleares, los cuales migran en grandes cantidades y se acumulan en presencia de infección bacteriana crónica. Las secreciones bronquiales del paciente con FQ contienen más de 3 g de ADN por mililitro de esputo.^{3,4} Los estudios de lavado bronquioalveolar realizados en lactantes (incluso menores de seis meses), niños y adultos han demostrado una intensa inflamación y migración de polimorfonucleares, incluso en pacientes sin colonización bacteriana.⁵⁻⁷

La DNasa I es la enzima que digiere el ADN extracelular, sin conocerse actualmente otros efectos biológicos relevantes. Esta enzima fue clonada en una copia exacta de la enzima nativa y se conoce como dornasa alfa recombinante humana (rhDNasa). La enzima hidroliza el ADN extracelular en las secreciones pulmonares purulentas de pacientes con FQ, reduciendo de manera significativa las propiedades viscoelásticas de estas secreciones.⁸

La rhDNasa ha sido administrada a miles de pacientes por más de 10 años, sin haberse reportado efectos secundarios importantes, episodios de anafilaxia o reacciones alérgicas graves. Los únicos síntomas consistentemente

asociados con la administración de rhDNasa son faringitis en 36 a 40% de los pacientes y alteraciones de la voz en 12 a 16%.⁹⁻¹¹

RECOMENDACIONES PARA SU ADMINISTRACIÓN

1. La decisión de iniciar terapia con rhDNasa deberá estar basada en el criterio clínico¹² (Grado B).
2. Todos los pacientes mayores de seis meses de edad con FQ son elegibles para recibir rhDNasa¹² (Grado B).

Comentario. Todos los pacientes menores de seis meses con enfermedad pulmonar grave son sintomáticos, indicativo de un proceso inflamatorio importante y por lo tanto con un alto contenido de ADN en las secreciones bronquiales. Estos pacientes pudieran resultar beneficiados con el uso de rhDNasa.

3. El paciente puede utilizar rhDNasa independientemente de los resultados en las pruebas de función respiratoria, específicamente el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF₁)¹² (Grado B).

Comentario. Varios estudios han demostrado la eficacia y seguridad del uso de la rhDNasa, tanto en pacientes con enfermedad pulmonar grave (VEF₁ menor de 40% del predictivo), como en pacientes con enfermedad pulmonar leve (VEF₁ mayor de 75% del predictivo), demostrando menor morbilidad al compararse con placebo.¹²⁻¹⁴ En lactantes los estudios de función respiratoria, medidos por Vmáx_{FRC} usando TRTC y ple-

tismografía demostraron un incremento de 8% en el grupo tratado con dornasa alfa recombinante humana.¹⁵

4. Basado en los estudios de fase III, la dosis óptima de rhDNasa es de 2.5 mg (1 mg/mL) una vez al día independientemente de la gravedad de la afección pulmonar del paciente¹² (Grado A).

Comentario. Algunos estudios aislados fase III sugieren que pacientes adultos (mayores de 23 años de edad) se benefician más con el uso de 2.5 mg dos veces al día.

5. La administración óptima de la rhDNasa puede realizarse mediante los siguientes sistemas¹² (Grado A):
 - a) Nebulizador Hudson T Updraft II/compresor De Vilbiss Pulmo-Aide.
 - b) Nebulizador Marquest Acorn II/compresor de Vilbiss Pulmo-Aide.
 - c) Nebulizador Pari LC Plus/compresor Pari Proneb.
 - d) Nebulizador Pari LC Plus/compresor de Vilbiss Pulmo-Aide.

Comentario. La inhalación debe realizarse con boquilla y no a través de mascarilla para mantener la partícula respirable en por lo menos 25%. El producto se desnaturaliza y pierde sus propiedades bioactivas al incrementar su temperatura o cuando es sometido a presión excesiva, por lo que no se recomienda su administración con nebulizadores ultrasónicos u otros sistemas de presión (compresor de batería) y oxígeno.

6. El paciente debe recibir la primera dosis en presencia del médico especialista para detectar cualquier reacción adversa al producto (Grado B).
7. La rhDNasa no se mezcla o diluye con otras sustancias para su aplicación. Si el paciente usa broncodilatador inhalado y soluciones de NaCl (0.9 ó 7%), éstas deben administrarse antes de la nebulización con rhDNasa¹² (Grado B).
8. La administración de antibiótico nebulizado (tobramicina libre de preservativos o colomicina) deberá ser posterior a la nebulización con rhDNasa. Los esteroides inhalados, en caso de que el paciente los

requiera, deberán ser los últimos en administrarse¹² (Grado B).

9. La rhDNasa debe ser administrada diariamente y sin interrupción para mantener su efecto terapéutico¹² (Grado A).

Comentario. Los estudios clínicos han demostrado una disminución del efecto terapéutico, medido por el VEF₁, entre 24 y 48 horas posteriores a la suspensión del tratamiento. La mejoría clínica en el corto plazo incluye una disminución en la disnea, la tos y la producción de esputo, incremento en el apetito, mejoría en el sueño y en la tolerancia al ejercicio.^{9,16,17} La mejoría en el largo plazo se demuestra con un incremento consistente en las pruebas de función respiratoria (VEF₁), disminución en la frecuencia de exacerbaciones, de hospitalizaciones y en la administración de antibióticos.^{18,19}

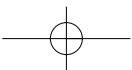
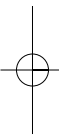
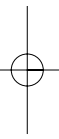
10. Los efectos adversos de la rhDNasa están en relación directa a la dosis e incluyen faringitis, alteración en la voz y rinitis. No hay suficientes estudios que demuestren una relación directa entre hemoptisis y el uso de rhDNasa; sin embargo, es conveniente discontinuar el tratamiento en caso de hemoptisis masiva (mayor de 250 mL) o sangrado crónico (Grado B).
11. No se ha demostrado la seguridad de la rhDNasa en mujeres embarazadas, por lo que no se recomienda su uso durante el embarazo (Grado B).
12. El uso profiláctico de rhDNasa no previene la infección pulmonar crónica, tampoco se ha demostrado que retarde la colonización por *Pseudomonas aeruginosa* (Grado B).

La rhDNasa se ha convertido en piedra angular para el tratamiento del paciente con FQ en la última década, siendo actualmente de uso rutinario en enfermedad pulmonar leve, moderada o grave. La respuesta al tratamiento tiene diferencias individuales marcadas e impredecibles, demostrando un excelente margen de seguridad y probada eficacia

al retardar la progresión de la enfermedad pulmonar y disminuir la morbilidad generada por la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

- Davis PB, Drumm M, Constan MW. Cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 154: 1229-56.
- Potter JL, Spector L, Matthews W, Spector S. The composition of pulmonary secretions from patients with and without cystic fibrosis. *Am J Dis Child.* 1960; 100: 493-5.
- Lethem MI, James SL, Marriott C, Burke JF. The origin of DNA associated with mucus glycoproteins in cystic fibrosis sputum. *Eur Respir J.* 1990; 3: 19-23.
- Kirchner KK, Wegener JS, Khan TZ, Copenhaver SC, Accurso FJ. Increased DNA levels in bronchoalveolar lavage fluid obtained from infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 154: 1426-9.
- Khan TZ, Wegener JS, Boat T, Martínez J, Accurso FJ, Riches DWH. Early pulmonary inflammation in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 151: 1075-82.
- Armstrong DS, Grimwood K, Carlin JB, Carzino R, Gutierrez JP, Hull J, y col. Lower airway inflammation in infants and young children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 156: 1197-1204.
- Rosenfeld M, Gibson RL, McNamara S, Emerson J, Burns JL, Castile R, y col. Early pulmonary infection, inflammation, and clinical outcomes in infants with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2001; 32: 356-66.
- Shak S, Capon DJ, Hellmiss R, Marsters SA, Baker CL. Recombinant human DNase I reduces the viscosity of cystic fibrosis sputum. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1990; 87: 9188-91.
- Ramsey BW, Astley SJ, Aitken ML, Burke W, Colin AA, y col. Efficacy and safety of short-term administration of aerosolized recombinant human deoxyribonuclease in patients with cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis.* 1993; 148: 145-51.
- Quan JM, Tiddens HAWM, Sy JO, McKenzie SG, Montgomery MD, Robinson PJ, y col. A ten-year randomized, placebo-controlled trial of dornase alfa in young patients with cystic fibrosis with mild lung function abnormalities. *J Pediatr.* 2001; 139: 813-20.
- Kearney CE, Wallis CE. Deoxyribonuclease for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD001127.
- Ramsey BW, Dorkin HL, y col. Consensus Conference: Practical Applications of Pulmozyme®. Conference Report. *Pediatr Pulmonol.* 1994; 17: 404-8.
- Paul K, Jung A, Ballmann M, Griese M, Rietschel E, Chen CIU, y col. Effect of rhDNase on endobronchial inflammation in CF patients with mild lung disease: results of the multicenter BEAT study. *Pediatr Pulmonol.* 2002; (Suppl 24): 386A.
- Robinson PJ. Dornase alfa in early cystic fibrosis lung disease. *Pediatr Pulmonol.* 2002; 34: 237-41.
- DNasa in stable cystic fibrosis infants: a pilot study. *J Cystic Fibrosis.* 2003; 2: 183-18.
- Ranasinha C, Assoufi B, Shak S, Christiansen D, Fuchs H, Empey D, Geddes D, Hodson M. Efficacy and safety of short-term administration of aerosolized recombinant human DNase in adults with stable stage cystic fibrosis. *Lancet.* 1993; 342: 199-202.
- McCoy K, Hamilton S, Johnson C. Effects of 12-week administration of dornase alfa in patients with advanced cystic fibrosis lung disease. *Chest.* 1996; 110: 889-95.
- Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, Morris EM, Nash ML, Ramsey BW, y col. 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: 637-42.
- Wilmott RW, Amin RS, Colin A, DeVault A, Dozor AJ, Eigen H, y col. Aerosolized recombinant human DNase in hospitalized cystic fibrosis patients with acute pulmonary exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 153: 1914-7.



CAPÍTULO 8

ENFERMEDAD DIGESTIVA

La enfermedad digestiva en fibrosis quística (FQ) es, después de la afección respiratoria, la causa más importante de morbilidad, sobre todo en pacientes menores de seis años con insuficiencia pancreática exocrina, representando la principal causa de desnutrición.

FISIOPATOLOGÍA

El epitelio intestinal regula el transporte de nutrientes, electrolitos y agua. La proteína CFTR presente en la membrana luminal del enterocito es crucial en este proceso.¹ La disfunción del CFTR ocasiona un bloqueo en la secreción de cloro (Cl) con aumento en la absorción de sodio (Na) y Na unido a nutrientes.²⁻⁵ El resultado es una deshidratación del contenido luminal, lo cual contribuye a muchas de las manifestaciones gastrointestinales de la enfermedad, incluyendo íleo meconial y el síndrome de obstrucción intestinal distal. La insuficiencia pancreática exocrina es la manifestación más común de la enfermedad gastrointestinal en FQ, pero la malabsorción puede estar también originada por la inactivación de las enzimas pancreáticas secundaria a hiperacidez y la presencia de peptidasas en el intestino superior, degradación de sales biliares y enteropatías asociadas.^{6,7}

La manifestación más temprana en FQ está relacionada a la insuficiencia pancreática exocrina, presente en aproximadamente 85% de los pacientes.

En lactantes con insuficiencia pancreática, el daño pancreático parece iniciar *in utero*, manifestado por la presencia de tapones mucosos en el interior de los conductos acinares pancreáticos y una reducción del volumen acinar.⁸

En casos graves el ácino está reemplazado por grasa y/o tejido fibrótico con preservación del tejido endocrino hasta estadios avanzados de la enfermedad. En casos leves la morfología está preservada pero la gravedad de la alteración histológica y funcional en FQ es variable y tiende a incrementar con la edad.⁹

La unidad funcional del páncreas exocrino está compuesta por el ácino y su ducto. Las células del conducto secretan bicarbonato bajo control neural (vagal) principalmente y humoral a través de la secretina. Las células acinares se especializan en sintetizar, almacenar y secretar enzimas digestivas. Los gránulos de zimógeno (moléculas que almacenan al precursor de las enzimas digestivas) están concentrados en el polo apical de la célula y secretan su contenido a través del control neurohumoral. Los gránulos de zimógeno contienen moléculas precursoras proteolíticas, lipolíticas y amilolíticas en forma inactiva. Estos zimógenos inactivos son liberados a lo largo del conducto pancreático dentro de un líquido alcalino secretado por las células del conducto acinar. La activación de estas proenzimas se lleva a cabo en el lumen intestinal, donde la enterocinasa activa por hidrólisis el tripsinógeno. En su forma activa, la tripsina cataliza la activación de otros zimógenos. Pequeñas cantidades de tripsina son formadas autocatalíticamente dentro del páncreas y son inactivadas por el inhibidor de tripsina secretado por las células acinares. Los signos de compromiso pancreático en FQ parecen estar correlacionados en mayor o menor extensión con la expresión del tripsinógeno pancreático.¹⁰

Se requiere del CFTR para la secreción de bicarbonato por el conducto pancreático y el epitelio duodenal. El CFTR es primariamente un canal de Cl estimulado por AMP

cíclico, que intercambia la secreción de este ion por bicarbonato en la membrana apical de las células. La alcalinización deficiente del duodeno es consecuencia de una reducción en la secreción de bicarbonato, tanto en el conducto pancreático, como en el líquido duodenal.^{11,12}

La insuficiencia pancreática exocrina se puede presentar como consecuencia de una falla acinar-ductal (insuficiencia primaria) o por una inadecuada señalización neuroendocrina del páncreas exocrino (insuficiencia secundaria). Ambos mecanismos están afectados en FQ.

El desarrollo de un estado funcional de insuficiencia pancreática en un paciente previamente suficiente pancreático parece ser un proceso multifactorial, mucho más complejo que la simple obstrucción de los conductos pancreáticos acinares con secreciones espesas, en el que intervienen además genes modificadores.^{13,14} Un número muy reducido de pacientes son los que conservan la función pancreática intacta durante toda su vida.

En pacientes con FQ la enfermedad pancreática con obstrucción del conducto, el déficit de ácidos biliares y la enfermedad intestinal, conducen típicamente a malabsorción, presente en 85% de los pacientes y que no se hace evidente hasta que 90% de la función pancreática se ve afectada. Algunas mutaciones, sobre todo las incluidas en las clases IV y V cursan con suficiencia pancreática.^{15,16}

Las mutaciones pertenecientes a las clases funcionales I y II tienen consecuencias funcionales graves en la proteína CFTR, con insuficiencia pancreática de inicio temprano, mientras que las clases funcionales IV y V tienen cierta función residual de la proteína.¹⁷ Este hecho demuestra el papel parcialmente protector, con cierto grado de función ductal y acinar en pacientes heterocigotos compuestos, es decir, con la mutación delta F508 en uno de sus alelos y otras mutaciones clase IV o V en el otro alelo.

MANIFESTACIONES DIGESTIVAS

La FQ puede presentarse en el periodo neonatal como una obstrucción intestinal (íleo meconial) en 10 a 15% de los casos, asociada

o no con peritonitis secundaria a perforación. La radiografía abdominal muestra la imagen clásica de “vidrio despulido” o apariencia de burbujas (espumosa) con asas de intestino distendidas sin niveles hidroaéreos, el cual se hace evidente con el medio de contraste, así como la presencia de microcolon. El tratamiento es inicialmente médico a base de enemas hiperosmolares o con *N*-acetilcisteína. En caso de falla, o de acuerdo a las condiciones del paciente el tratamiento podrá ser quirúrgico mediante una ileostomía temporal con irrigación de los segmentos proximal y distal. En todo neonato con íleo meconial debe considerarse el diagnóstico de FQ. La ictericia prolongada en el periodo neonatal puede también ser un primer signo aislado de FQ, y se presenta en 50% de los pacientes con íleo meconial.¹⁸

Durante el primer año de vida, las evacuaciones son abundantes y grasosas con falla para crecer y grados variables de desnutrición. Clásicamente el niño tiene retardo en el crecimiento o poco aumento de peso, con evacuaciones frecuentes, abundantes, fétidas, pálidas y en ocasiones con grasa macroscópica, las cuales flotan en el agua. Generalmente hay poco pániculo adiposo, pobre masa muscular y falla en el crecimiento aun con apetito normal. Algunos niños pudieran no presentar un cuadro clínico evidente de malabsorción y esteatorrea, siendo la falla en el crecimiento su única manifestación digestiva. La insuficiencia pancreática puede desarrollarse en cualquier etapa en la vida de un paciente con FQ, pero en la gran mayoría de los casos (85%) ésta es demostrable durante el primer año de vida, siendo además progresiva. El prolapso rectal puede presentarse como una manifestación inicial de FQ en 5% de los pacientes y las deficiencias secundarias de vitaminas liposolubles, particularmente A y E que se presentan en pacientes sin tratamiento.¹⁸

Aunque la mayoría de los niños con FQ inicia los síntomas durante el primer año de vida, algunos pueden manifestarlos en la edad preescolar, muchos de ellos muy sugestivos como la desnutrición en diversos grados, cambios progresivos en la apariencia de las evacuaciones, prolapso rectal o síndrome de obstrucción intestinal distal, probablemente reflejando el inicio de la insuficiencia pancreática.

El prolapso rectal no es raro como forma de presentación en esta etapa de la vida, y cuando se presenta debe sospecharse fuertemente FQ. Ocurre en 25% de los pacientes no tratados, más comúnmente entre el año y los dos años de edad, siendo menos frecuente después de los cinco años. Se presenta principalmente cuando existe desnutrición, pobre tono muscular, distensión abdominal y cuando el paciente tiene que realizar esfuerzos importantes, como el toser.^{19,20}

Durante la etapa escolar muy pocos deben ser los pacientes que hayan escapado al diagnóstico; solamente casos aislados con mutaciones leves de la proteína CFTR podrán presentarse con función pancreática normal y signos lentamente progresivos de enfermedad pulmonar crónica. El equivalente a íleo meconial o síndrome de obstrucción intestinal distal (SOID) es una condición frecuente en esta edad; se origina a partir de masas fecales, mezcladas con moco espeso, desechos de alimentos y detritus celulares en el lumen intestinal, principalmente a nivel de la válvula ileocecal e íleo terminal; se caracteriza por dolor abdominal recurrente de tipo cólico, constipación y vómitos. A la exploración física hay distensión abdominal y presencia de una masa de consistencia blanda y dolorosa en el cuadrante inferior derecho del abdomen. La radiografía de abdomen muestra datos de oclusión o suboclusión con niveles hidroaéreos. Para el manejo exitoso de esta complicación se requiere de la aplicación de enemas con *N*-acetilcisteína varias veces al día durante al menos tres días consecutivos, así como reajustar (incrementar) la dosis de enzimas pancreáticas. En caso de dolor abdominal persistente, debe establecerse diagnóstico diferencial con pancreatitis recurrente, o litiasis biliar, aunque estas condiciones son raras en esta edad.¹⁹⁻²¹

RECOMENDACIONES PARA LA EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO

En cada visita²² (Grado C):

1. Evaluación clínica; falla nutricional. Un estado nutricional subóptimo se define como una relación índice de masa cor-

poral/talla (IMC/talla) para la edad menor de 85%.

2. Valoración general:
 - a) Ingesta dietética (cálculo calórico; grasa, proteína y carbohidratos).
 - b) Hábitos intestinales.
 - c) Síntomas abdominales.
 - d) Medicamentos utilizados.
3. Valoración nutricional:
 - a) Peso y talla.
 - b) Peso para la talla, IMC.
 - c) Circunferencia del brazo, pliegue tricípital.
 - d) Peso como porcentaje del peso para la talla ideal y clasificación del estado nutricional.
 - e) Clasificación de Tanner.

Pruebas anuales²² (Grado C):

1. Evaluación clínica.
2. Valoración del estado nutricional; antropometría completa: peso, talla, IMC, circunferencia media del brazo, pliegues.
3. Hemograma, velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, función hepática (transaminasas, gamma-glutamil transpeptidasa, fosfatasa alcalina, deshidrogenasa láctica, bilirrubinas), glucemia, creatinina, colesterol, triglicéridos, proteínas totales, albúmina, prealbúmina, calcio, fosfato, tiempo de protrombina.
4. Valorar la absorción intestinal: a) esteatócrito en heces, b) coeficiente de absorción de grasas (van de Kammer), c) elastasa fecal.
5. Retinol sérico (vitamina A), I-tocoferol (vitamina E), vitamina D y estado de mineralización ósea (densitometría).
6. Glucosa en ayunas o curva de tolerancia a la glucosa de dos horas (si existe insuficiencia pancreática en mayores de ocho años o con hiperglucemia previa).
7. Ecografía abdominal, gammagrama hepático.

La detección temprana de la insuficiencia pancreática y su manejo son esenciales para optimizar la salud y pronóstico del paciente con FQ. El estándar de oro para valorar la función pancreática es la prueba de estimulación pancreática directa (secretina-pancreozimina),

la cual tiene numerosas limitaciones al ser un método invasivo, que requiere sedación en niños pequeños, es costoso y no ha sido estandarizado en FQ. La valoración indirecta de la función pancreática incluye las siguientes categorías principales de estudios:²³

1. Valoración de marcadores de absorción (NBT-PABA, prueba de pancreolaúril), son invasivos y requieren de la suspensión de suplementos pancreáticos.
2. Análisis de nutrientes no digeridos/no absorbidos (prueba cuantitativa de grasa de 72 horas en heces); su uso está limitado por la dificultad de colectar las evacuaciones de 48 ó 72 horas por el método de van de Kammer (especialmente en niños pequeños), mantener los registros dietéticos en forma adecuada y la falta de especificidad como una medición de insuficiencia pancreática.
3. Esteatócrito ácido en evacuaciones; es una prueba no invasiva, sencilla y fácil de realizar, la cual proporciona buena información para regular la dosis de enzimas pancreáticas. Su sensibilidad es buena (mayor de 85%), aunque su especificidad es menor. Útil para el monitoreo frecuente del paciente
4. Medición de enzimas pancreáticas en suero o evacuaciones. Las enzimas séricas proporcionan una pobre estimación cuantitativa de la función pancreática residual. La medición de elastasa fecal 1 es fácil de desarrollar, no es invasiva y es el mejor reflejo de la actividad enzimática.

La elastasa pancreática 1 fue descrita por primera vez por Balo y Banga.²⁴ Es una carboxiendopeptidasa específica del páncreas, la cual cataliza la hidrólisis de elastina nativa. Diversos estudios cuantitativos utilizando inmunoelectroforesis han demostrado que la enzima no se degrada significativamente durante su tránsito por el intestino. Se concentra cinco a seis veces más en heces que en el jugo pancreático duodenal y permanece estable en las evacuaciones a temperatura ambiente por más de una semana.²⁵ Existe una correlación significativa entre la concentración de elastasa pancreática y duodenal con las concentraciones de lipasa, amilasa, tripsina y

bicarbonato duodenales;²⁶ de esta forma los niveles de elasta-1 fecal reflejan los niveles de otras enzimas pancreáticas.

La sensibilidad y especificidad del estudio usando el método de ELISA con un valor de corte menor de 200 µg/g es de 93%.²⁶ Soldan y colaboradores²⁷ con estos mismos valores de corte, reportaron una sensibilidad de 100% y especificidad de 96%. Otros autores han demostrado una alta sensibilidad para insuficiencia pancreática moderada y grave, pero resulta menor en casos de insuficiencia pancreática leve.²⁸

Como en cualquier prueba, la interpretación requiere conocimiento de su variabilidad, por lo que la prueba debe realizarse en más de una muestra fecal para cada individuo y en diferentes días. Sin embargo, el grado de variabilidad puede no ser clínicamente significativo en pacientes con insuficiencia pancreática moderada o grave, como la usualmente vista en FQ.

El método por ELISA monoclonal es el más comúnmente utilizado, pero tanto el monoclonal como el policlonal por ELISA han demostrado diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con función pancreática normal y pacientes con insuficiencia pancreática.²⁹ Las limitaciones para el estudio son la enfermedad intestinal inflamatoria, presencia de enteropatía y diarrea, así como la imposibilidad de distinguir una insuficiencia pancreática exocrina primaria, de una insuficiencia exocrina secundaria por daño a las vellosidades intestinales.³⁰⁻³²

Basado en un estudio con 725 pacientes con FQ y 243 sujetos sanos, los valores de corte para la elastasa-1 fecal deben ser entre 160 y 200 µg/g.³³ Por otro lado, con respecto a la utilidad de la prueba en recién nacidos, se ha demostrado que a las dos semanas de vida, se alcanzan niveles de elastasa-1 fecal similares a los del adulto.³⁴

En un estudio para evaluar la correlación del genotipo con la insuficiencia pancreática en pacientes con FQ, las concentraciones de elastasa-1 fecal fueron medidas en 394 pacientes y en 105 controles sanos.³⁵ Los pacientes con mutaciones ΔF508, N1303K, G542X, 1717-1G-A, R533X, W1282X, 621GT, 2183AAG, R560T, 2184insA, ΔI507, G551D u

895T (todas ellas catalogadas como mutaciones graves) en cualquier combinación, mostraron insuficiencia pancreática grave y bajos niveles de elastasa-1 fecal, mientras que niveles altos de elastasa-1 fecal y suficiencia pancreática fueron relacionados con la presencia de al menos una de las mutaciones: R117H, 3171insC, A155P2, 138insL, 296+1G-A, E92GK, E217G, 2789+5G-A y 3849+ 1kbC-T. Se concluye que la presencia de dos mutaciones graves está asociada con insuficiencia pancreática; la presencia de una mutación leve no excluye del todo la alteración en la función pancreática.

Si bien la determinación de elastasa-1 fecal es útil tanto en el diagnóstico de insuficiencia pancreática, como en el seguimiento longitudinal de la función pancreática, una vez que se ha iniciado la suplementación de enzimas, la prueba de triglicéridos mezclados 13C y el esteatócrito ácido proporcionan mayor información clínica con respecto a la adecuación de la dosis de enzimas ya que estas pruebas reflejan la función enzimática total endógena y exógena. La prueba de elastasa-1 fecal solamente proporciona información sobre la actividad enzimática endógena³⁶ y determina la necesidad de enzimas pancreáticas. Posterior a la segunda semana de vida pueden utilizarse los mismos valores de corte que para el adulto. La elastasa-1 fecal puede ser utilizada en el paciente con FQ que recibe suplementos enzimáticos; puede también ser utilizada en el seguimiento longitudinal de la función pancreática. Los resultados deben ser interpretados con precaución cuando estén en rango dudoso. La prueba no es útil para estimar el aporte de suplementos pancreáticos como reflejo de función pancreática cuantitativa.

RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO

El 85 a 90% de los pacientes con FQ tiene insuficiencia pancreática.³⁷ Existe una correlación negativa entre el grado de desnutrición con la función pulmonar, estado clínico y supervivencia.^{38,39} Por lo tanto, es de suma importancia detectar rápida y eficazmente la insuficiencia pancreática en el paciente con

FQ, iniciar el tratamiento oportunamente y optimizar su estado nutricional.

El tratamiento de FQ es complejo debido a los múltiples órganos involucrados en la enfermedad, así como a su marcada variabilidad, por ello éste deberá realizarse en forma integral y multidisciplinaria, encaminado a aliviar los síntomas y corregir la disfunción orgánica. Los objetivos básicos del tratamiento deben encaminarse a: a) Mejorar el estado nutricional del paciente y las deficiencias vitamínicas. b) Minimizar la progresión de la enfermedad pulmonar y controlar la infección. c) Prevenir o detectar oportunamente las complicaciones. d) Permitir al paciente el desarrollo de una vida tan normal como sea posible.

La importancia del estado nutricional en la supervivencia del paciente con FQ ha sido bien documentado; los pacientes con insuficiencia pancreática, esteatorrea y pobre estado nutricional, tienen peor pronóstico en términos de crecimiento, infección pulmonar y supervivencia, comparado con aquellos suficientes desde el punto de vista pancreático.⁴⁰ En 1997, los datos publicados por el Registro Latinoamericano de Fibrosis Quística reportaron una supervivencia promedio de nueve años y 42.5% de los pacientes registrados se encontraba por debajo del percentil 5 para el peso.⁴¹ La desnutrición afecta a más de 70% de los pacientes al momento del diagnóstico en México, principalmente debido a que éste se realiza tardíamente.⁴²

El tratamiento digestivo y manejo nutricional del paciente con FQ, debe estar enfocado a mejorar su estado nutricional y corregir las deficiencias nutricias en base a la optimización en el uso de enzimas pancreáticas de reemplazo, así como la suplementación nutricional y vitamínica. El manejo debe basarse en el grado de afección respiratoria y requerimientos energéticos del paciente, de acuerdo a los siguientes lineamientos generales²² (Grado C):

1. Enzimas pancreáticas en presentación de cápsulas conteniendo microsferas con cubierta entérica de acuerdo a los siguientes esquemas⁴³ (Grado C):
 - a) 1 500 a 2 500 UI en base a la lipasa/kg de peso por alimento, sin exceder de 10 000 UI de lipasa/kg/día.

- b) 500 a 4 000 UI en base a la lipasa (promedio 1 800 UI) por gramo de grasa ingerida, sin exceder de 10 000 UI de lipasa/kg/día.
- c) 500 a 1 500 UI de lipasa por refrigerio.
- d) 2 000 a 4 000 UI de lipasa por cada 120 mL de fórmula.

Comentario. La dosis de enzimas pancreáticas es aproximada; sin embargo, deberán individualizarse en cada caso en particular. Las enzimas pancreáticas disponibles actualmente (Pancrease[®], Creon[®], Ultrase[®]) para el paciente con FQ provienen de concentrados de páncreas porcino liofilizado y proporcionan una actividad de lipasa 10 veces superior a las enzimas procedentes de páncreas de ganado vacuno. No se recomienda la administración de enzimas en presentación de tabletas debido a su inactivación en el pH gástrico. Dosis superiores a las 10 000 UI de lipasa se han relacionado con colonopatía fibrosante.^{20,22}

Las enzimas en las fórmulas más antiguas eran en gran parte inactivadas por la acidez gástrica, con menos de 10% de actividad lipolítica y 20% de la actividad trípica al momento de llegar al ligamento de Treitz en el duodeno. La introducción de cubiertas entéricas dependientes del pH en las preparaciones de enzimas hace 20 años, ha mejorado la efectividad de los productos de enzimas pancreáticas. El uso de una cubierta de polímero dependiente del pH que resiste la disolución de la preparación en el estómago, pero que libera la enzima en el duodeno más alcalino, aumenta sustancialmente la absorción de la grasa con la utilización de menos cápsulas que las requeridas con las enzimas pancreáticas sin cubierta.²⁰

Desde la introducción del Pancrease[®], la primera preparación de enzimas pancreáticas con una cubierta entérica dependiente del pH, otras dos marcas mayores han sido comercializadas, Creon[®] y Ultrase[®]. Mientras que las marcas mayores han sido asociadas con una utilidad clínica generalmente aceptable, se han reportado diferencias en el efecto clínico asociadas con variaciones en las características de liberación. En un estudio *in vitro* de todas

las formulaciones microencapsuladas disponibles en 1994 en Estados Unidos, Kraisinger y sus colegas encontraron que varios productos liberaban enzimas en diferentes pH, y diferían en su habilidad de prevenir la inactivación por ácido, como ocurriría en el estómago.^{20,22}

2. Los suplementos vitamínicos deben administrarse inmediatamente antes de los alimentos²² (Grado B).
3. La cápsula enzimática debe ser deglutida en forma completa. Si el paciente es incapaz de deglutir la cápsula, los gránulos con cubierta entérica no deben ser triturados, masticados, ni disueltos en líquidos (para evitar su desnaturalización e inactivación), el paciente tiene que deglutirlos en su forma de gránulo²² (Grado B).
4. Si los síntomas de malabsorción persisten con dosis iguales o mayores de 4 000 UI de lipasa por gramos de grasa ingerida o iguales o mayores de 10 000 UI de lipasa por kg/día²² (Grado B). Investigar:
 - a) Factores dietéticos.
 - b) Adherencia al tratamiento.
 - c) Otros factores.
5. Para mejorar la bioactividad de las enzimas pancreáticas, es posible neutralizar la acidez gástrica con lo que se retarda la disolución de la cubierta entérica de la microesfera. Se puede utilizar bicarbonato, bloqueadores H₂, etc.²² (Grado B).
6. Aporte adicional de vitaminas liposolubles (de preferencia en presentación hidrosoluble):²²
 - a) Vitamina A: 5 000 UI/día.
 - b) Vitamina D.
 - c) Vitamina E: 100 a 400 UI/día en forma hidrosoluble o 200 a 800 UI diarias si la preparación es liposoluble.
 - d) Vitamina K: 5 mg/día o semana de acuerdo a los tiempos de protrombina.

Comentario. Los suplementos vitamínicos deben administrarse conjuntamente con los alimentos o con las enzimas pancreáticas.
7. Dieta hiperproteica e hipercalórica (100 a 150% más de las necesidades diarias), con contenido normal de grasa en forma de triglicéridos de cadena media. Ácidos grasos esenciales (5% de las calorías en la dieta)²² (Grado A).

8. En el recién nacido alimentado al seno materno deberán utilizarse fórmulas complementarias para aumentar el valor proteico (Grado B).
9. Incrementar el aporte de sal en climas cálidos (Grado B).
10. Contar con programas de rehabilitación nutricional en caso de falla nutricia (Grado B).
11. Anticipar las complicaciones digestivas y de vías biliares en base a evaluaciones periódicas con estudios de laboratorio y gabinete (Grado B).
12. No utilizar enzimas genéricas; su actividad lipolítica es de solamente 10% con respecto a las formulaciones aprobadas por la FDA (Grado A).

Estas medidas son del orden general y deberán individualizarse para cada caso en particular.

COMPLICACIONES DIGESTIVAS

- a) Reflujo gastroesofágico. Presente en 30% de los pacientes.
- b) Íleo meconial. Se presenta como manifestación inicial de la enfermedad en 10 a 15% de los casos.
- c) Síndrome de obstrucción intestinal distal (SOID). Lo presentan aproximadamente 2% de los pacientes menores de cinco años y 30% de los adolescentes y adultos.
- d) Prolapso rectal. Se presenta como manifestación clínica en 11% de los casos.
- e) Litiasis vesicular. Presente en 12% de los escolares y 27% de los adultos con FQ.
- f) Cirrosis biliar focal. Presente en 7% de los pacientes; sin embargo, existen amplias variaciones en los distintos grupos étnicos. Existe afección subclínica en 18 a 37% de todos los casos. El diagnóstico se establece mediante la determinación de enzimas hepáticas: gamma-glutamil transpeptidasa, isoenzima hepática de fosfatasa alcalina, glutatión S-transferasa sérica (97% de sensibilidad).
- g) Pancreatitis: 3 a 5% de los pacientes.
- h) Diabetes insulino dependiente: 3 a 7%.

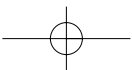
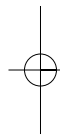
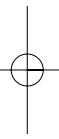
No se contempla el análisis, diagnóstico y manejo de las complicaciones digestivas en estas Guías.

BIBLIOGRAFÍA

1. O'Loughlin EV, Hunt DM, Bostrom TE, y col. X-ray microanalysis of cell elements in normal and cystic fibrosis jejunum: Evidence for chloride secretion in villi. *Gastroenterology*. 1996; 110: 411-8.
2. O'Loughlin EV, Hunt DM, Gaskin KJ, y col. Abnormal epithelial transport in cystic fibrosis jejunum. *Am J Physiol*. 1991; 260: G709-G716.
3. Mall M, Bleich M, Kuehr J, Brandis M, Greger R, Kunzelmann K. CFTR-mediated inhibition of epithelial Na conductance is defective in cystic fibrosis. *Am J Physiol*. 1999; 277: G709-G716.
4. Baxter PS, Golghill J, Hardcastle J, Hardcastle PD. Enhanced intestinal glucose and alanine transport in cystic fibrosis. *Gut*. 1990; 31: 817-20.
5. Barret KE, Keely SL. Chloride secretion by the intestinal epithelium: molecular basis and regulatory aspects. *Annu Rev Physiol*. 2000; 62: 535-57.
6. Clarke LL, Harline MC. Dual role of CFTR in CAMP-stimulated HCO₃ secretion across murine duodenum. *Am J Physiol*. 1998; 274: G718-G726.
7. DiMugno EP. Gastric acid suppression and treatment of severe exocrine pancreatic insufficiency. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2001; 15: 477-86.
8. Harris A. The duct cell in cystic fibrosis. *Ann NY Acad Sci*. 1999; 880: 17-30.
9. Oppenheimer EH, Esterly JR. Cystic fibrosis of the pancreas. Morphologic findings in infants with and without diagnostic pancreatic lesions. *Arch Pathol*. 1973; 96: 149-54.
10. Lindley KJ. Pancreatic involvement: Clinical manifestations, pathophysiology and new treatments. En: Bush A, Alton EFWF, Davies JC, Griesenbach U, Jaffe A, editores. *Cystic fibrosis in the 21st Century*; Prog Respir Res. Basel: Karger; 2006; vol 34. p. 242-50.
11. De Lise RC, Isom KS, Ziemer D, Cotton CU. Changes in the exocrine pancreas secondary to altered small intestinal function in the CF mouse. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2001; 281: G899-G906.
12. Kaur S, Norkina O, Ziemer D, Samuelson LC, De Lise RC. Acidic duodenal pH alters gene expression in the cystic fibrosis mouse pancreas. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2004; 287: G480-G490.

13. Acton JD, Wilmott RW. Phenotype of CF and the effects of possible modifier genes. *Paediatr Resp Rev.* 2001; 2: 332-9.
14. Salvatore F, Scudero O, Castaldo G. Genotype-phenotype correlation in cystic fibrosis: The role of modifier genes. *Am J Med Genet.* 2002; 111: 88-95.
15. Cutting GR. Genotype defect: its effect on cellular function and phenotypic expression. *Semin Respir Crit Care Med.* 1994; 15: 356-63.
16. Koch C, Hoiby N. Pathogenesis of cystic fibrosis. *Lancet.* 1993; 6: 1429-36.
17. Welsh MJ, Smith AE. Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis. *Cell.* 1993; 73: 1251-4.
18. Durie PR. The pathophysiology of the pancreatic defects in cystic fibrosis. *Acta Paediatr Scand.* 1989; Suppl 363: 41-9.
19. de Abreu e Silva F, Dodge JA. Guidelines for the diagnosis and management of cystic fibrosis. World Health Organization/Human Genetics Programme/ International Cystic Fibrosis (Mucoviscidosis) Association. 1996; 2: 5-28.
20. Davis PM, Drumm M, Konstan MW. Cystic fibrosis: State of the art. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 154: 1229-56.
21. Davison AFF. Gastrointestinal and pancreatic disease in cystic fibrosis. En: Hodson ME, Geddes DM, editores. *Cystic fibrosis.* Chapman and Hall; 1995. p. 31-6.
22. Preventive and maintenance care for patients with cystic fibrosis. Clinical practice guidelines for cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Foundation, Bethesda, Maryland. 3-26.
23. Walkowiak J, Nousia-Arvanitakis S, Henker J, Stern S, Sinaasappel M, Dodge JA. Indirect pancreatic function test in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005; 40: 107-14.
24. Balo J, Banga J. The elastolytic activity of pancreatic extracts. *Biochem J.* 1950; 46: 384-7.
25. Stein J, Jung M, Sziegoleit A, Zeuzem, Caspary WF, Lembcke B. Immunoreactive elastase-I: clinical evaluation of a new noninvasive test of pancreatic function. *Clin Chem.* 1996; 42: 222-6.
26. Loser C, Mollgaard A, Folsch UR. Fecal elastase-I: a novel highly sensitive, and specific tubeles pancreatic function test. *Gut.* 1996; 39: 580-6.
27. Soldan W, Henker V, Sprossig C. Sensitivity and specificity of quantitative determination of pancreatic elastase I in feces of children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1997; 24: 53-5.
28. Walkowiak J, Cichy WK, Herzig KH. Comparison of the fecal elastase-I determination with the secretin cholecystokinin test in cystic fibrosis patients. *Scand J Gastroenterol.* 1999; 34: 202-7.
29. Miendje Y, Maisin D, Sipewa MJ, Deprez P, Buts JP, De Nayer P, y col. Polyclonal versus monoclonal ELISA for the determination of fecal elastase I: diagnostic value in cystic fibrosis and chronic pancreatic insufficiency. *Clin Lab.* 2004; 50: 419-24.
30. Schappi MG, Smith VV, Cubitt D, Milla PJ, Lindley KJ. Faecal elastase-I concentration is a marker of duodenal enteropathy. *Arch Dis Child.* 2002; 85: 50-3.
31. Gomez J, Moran CE, Maurino EC, Bai JC. Exocrine pancreatic insufficiency in celiac disease. *Gastroenterology.* 1998; 114: 621-3.
32. Nousia-Arvanitakis S, Karagiozoglou-Lamboudes T, Aggouridaki C, Malaka-Lambrellis E, Gallit-Tsinopoulou A, Xefteri M, y col. Influence of jejunal morphology changes on exocrine pancreatic function in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1999; 29: 81-5.
33. Walkowiak J, Nousia-Arvanitakis S, Cade A, Kashirskaia N, Piotrowski R, Strzykala K, y col. Fecal elastase-I cut-off levels in assessment of exocrine pancreatic function in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2002; 1: 260-4.
34. Nissler K, Von Katte I, Huebner A, Henker J. Pancreatic elastase I in feces of preterm and term infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001; 33: 28-31.
35. Walkowiak J, Herzig KH, Witt M, Pogorzelski A, Piotrowski R, Barra E, y col. Analysis of exocrine pancreatic function in cystic fibrosis: one mild CFTR mutation does not exclude pancreatic insufficiency. *Eur J Clin Invest.* 2001; 31: 796-801.
36. Leus J, Van Biervliet S, Robberecht E. Detection and follow-up of exocrine pancreatic insufficiency in cystic fibrosis: a review. *Eur J Pediatr.* 2000; 159: 563-8.
37. Gaskin K, Gurnwitz D, Durie P, Corey M, Levison H, Forstner G. Improved respiratory prognosis in patients with cystic fibrosis with normal fat absorption. *J Pediatr.* 1982; 100: 857-64.
38. Kraemer R, Rudeberg A, Hadorn B, Rossi E. Relative underweight in cystic fibrosis patients and its prognostic value. *Acta Paediatr Scand.* 1978; 67: 33-7.
39. Cystic Fibrosis Foundation: Patient Registry Annual Data Report 2006.

40. Corey M, McLaughlin FJ, Williams M. A comparison of survival, growth and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto. *J Clin Epidemiol.* 1988; 41: 588-93.
41. Registro Latinoamericano de Fibrosis Quística, Buenos Aires, Argentina, 1997.
42. Lezana FJL, Maza GD, Lezana FMA. Fibrosis quística en México: análisis de sus principales aspectos epidemiológicos. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 1994; 51: 305-10.
43. Concepts in Care. Use of pancreatic enzyme supplements for patients with cystic fibrosis. Consensus Conferences. Cystic Fibrosis Foundation, vol.VI, section I, 1995.



CAPÍTULO 9

ASPECTOS NUTRICIONALES

La nutrición es un componente primordial en el manejo de fibrosis quística (FQ), donde el estado nutricional se encuentra directamente asociado con la afectación pulmonar y a la supervivencia de quienes padecen esta enfermedad.¹

Los niños con FQ pueden y deben crecer a una velocidad normal para su edad, por lo que el retraso en el crecimiento es un indicador de supervivencia.² Aún no está claro si el bajo peso es consecuencia del deterioro de la función pulmonar, aunque sí se han mostrado efectos reversibles en el pulmón al mejorar el estado nutricional. El patrón de crecimiento temprano depende de la edad en la que se diagnostica FQ y la calidad del tratamiento que reciben posteriormente; a más temprana edad de diagnóstico mejor patrón de crecimiento. Esta velocidad de crecimiento continúa normal si la enfermedad respiratoria se previene o trata oportuna y adecuadamente, al igual que la malabsorción intestinal.

De esta manera la prevención y la intervención temprana, oportuna y eficaz son la clave para combatir fallas en el crecimiento, estado de nutrición así como mejorar la calidad y esperanza de vida del paciente.

OBJETIVOS DE LA INTERVENCIÓN NUTRICIONAL

- a) Conseguir crecimiento y desarrollo adecuados para la edad.
- b) Mejorar o mantener la función pulmonar.
- c) Disminuir el proceso infeccioso crónico y el control de la inflamación, estimulando la respuesta inmune y reforzando la masa muscular.
- d) Detectar de manera oportuna y temprana situaciones de deterioro nutricional para prevenir futuras complicaciones.
- e) Los lactantes deben ser monitoreados médica y nutricionalmente cada dos a cuatro semanas.
- f) Los niños mayores de dos años deben ser monitoreados cada cuatro a seis semanas.

FUNCIÓN DEL NUTRIÓLOGO

La práctica de la nutrición clínica en FQ debe reflejar investigación reciente, guías clínicas y consensos actualizados.

El nutriólogo debe estar en contacto con el resto del equipo de FQ identificando el estado de nutrición de cada individuo, para que en conjunto se determinen las guías para la intervención, basadas en el estado encontrado.

Debe explicar al paciente los principios del manejo nutricional (requerimientos de energía, macronutrientes y micronutrientes, aporte para cubrir requerimientos, terapia con enzimas pancreáticas y suplementación de vitaminas.

Posterior a una semana de realizado el diagnóstico de FQ se debe hacer una valoración nutricional inicial.

En las valoraciones posteriores se debe revisar el apego al tratamiento indicado, si existe mejoría de la condición nutricional e identificar dudas e inquietudes con respecto al manejo de la enfermedad. En caso de adolescentes buscar signos y síntomas de osteopenia, intolerancia a la glucosa, diabetes, daño hepático, deficiencia de vitaminas A, D, E y K, así como deficiencia de ácidos grasos esenciales.³

Es importante que cada clínica que atiende a niños con FQ establezca protocolos para la

limpieza de los instrumentos empleados cada vez que se termine de evaluar a cada paciente.

INTERVENCIÓN NUTRICIONAL

Las técnicas antropométricas ya están descritas en la literatura. Estas medidas deben ser valoradas y analizadas con parámetros de crecimiento. En las clínicas de apoyo para pacientes con FQ de Estados Unidos y Europa se utilizan las referencias de la Organización Mundial de la Salud/Centers for Disease Control (CDC) 2000.⁴ Éstas se han utilizado para todos los registros de FQ publicados en estos países desde 1999, por lo que su uso permite la comparación entre las diferentes poblaciones.

ÍNDICES PARA REALIZAR EL DIAGNÓSTICO NUTRICIONAL

PESO Y TALLA

La relación peso/talla obtenida al dividir el peso actual/peso estándar por 100 (el peso estándar se obtiene proyectando la talla actual del paciente sobre el p50, se determina la edad a la que corresponde la talla y posteriormente se obtiene el peso en el p50 de esa edad), es un índice para expresar la relación entre el peso y la estatura de un individuo. En las tablas de los CDC,⁵ este peso para la talla (P/T) no es específico para la edad del individuo. Este índice puede utilizarse para comparar el peso de un niño con otro grupo de niños de su misma talla, mas no necesariamente de la misma edad.⁶

La desventaja de la relación P/T es que se limita a una población de determinada estatura, por lo que los niños más chicos o altos quedan excluidos y esta relación no es intercambiable con el índice de masa corporal (IMC).⁷

El porcentaje de peso ideal como índice del estado de nutrición es deficiente. En niños con FQ este índice subestima la gravedad del bajo peso en pacientes pequeños y lo sobrestima en pacientes altos. Por otro lado, el IMC se ha probado válido por su relación con la función pulmonar.⁸

ÍNDICE DE MASA CORPORAL

El IMC, calculado como peso (kg)/talla² (m²) es un índice de peso/talla que ajusta el peso del paciente a la edad. A diferencia de los adultos donde el IMC permanece constante para la edad, en la población pediátrica las referencias de los estándares del IMC son específicas para cada edad. El IMC no incrementa de la misma manera conforme a la edad. Al iniciar los dos años, tiende a descender y luego se incrementa de nuevo.

El IMC predice la alteración nutricional de manera más sensible y eficaz que otras medidas antropométricas convencionales en niños con FQ. La relevancia clínica se confirmó con una fuerte correlación entre el IMC y el porcentaje de volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF₁), como marcador de la progresión de la enfermedad³ (Nivel IIa). Cuando el IMC de un niño se encuentra en el percentil 50 se asocia con un VEF₁ de 90% (80 a 94%)⁴ (Nivel IIa⁹). En los adultos un IMC de 12 en las mujeres y 22 en los hombres se asocia con un VEF₁ de 60 a 70%.

Por otro lado, comparado con el IMC, el porcentaje de peso ideal para la edad subestima la gravedad de la desnutrición en niños con poca estatura y sobrestima la gravedad de la desnutrición en niños con talla alta.⁴

En 2002 la *Cystic Fibrosis Foundation* recomendó el IMC como el método ideal de evaluación del paciente con FQ, ya que se trata de un método más sencillo que la modificación de Moore del porcentaje del peso ideal^{6,10} (Nivel IIa), propuesta anteriormente.

Existen dos medidas de composición corporal que son la circunferencia mesobraquial y el pliegue cutáneo tricótipal, las cuales proveen una evaluación adecuada de las reservas magra y grasa.⁶ La deficiencia de masa libre de grasa se ha relacionado con la pérdida de la masa muscular del diafragma, lo que resulta en la disminución del trabajo inspiratorio del pulmón.¹¹

El desarrollo puberal se encuentra retrasado en pacientes con FQ, relacionado principalmente con la falla de crecimiento y pobre estado de nutrición, más que por un desorden endocrínológico.¹²

La disminución en la densidad mineral ósea es una complicación frecuente en personas

adultas con FQ, mas no ocurre en todos a pesar de la cronicidad de la enfermedad. Los mayores determinantes de una baja densidad mineral ósea son un estado de nutrición deficiente, bajas concentraciones séricas de calcio o fósforo y enfermedad pulmonar grave como marcador de la progresión de la enfermedad.¹³ Otros factores de riesgo incluyen: desarrollo puberal tardío, malabsorción de vitaminas D y K, calcio y magnesio, enfermedades hepato biliares y uso crónico de corticosteroides para tratar la enfermedad pulmonar. En la actualidad el tratamiento para la osteopenia u osteoporosis en niños con FQ es a base de optimizar el crecimiento mediante la ingestión de la energía recomendada, vitamina D, vitamina K, calcio y la realización de actividad física¹⁴ (Grado A).

La evaluación del estado nutricional depende de la información clínica obtenida en cada paciente, así como de evaluaciones periódicas que dependerán de la edad, género y estado nutricional al momento del diagnóstico (Cuadro 9.1 y Fig. 9.1).

INTERPRETACIÓN DE LOS ÍNDICES NUTRICIONALES PARA EL DIAGNÓSTICO DEL ESTADO DE NUTRICIÓN A PARTIR DE LOS PARÁMETROS OBTENIDOS

De la medición de: a) percentiles; b) porcentaje del valor normal de referencia para la edad y sexo; c) peso actual/peso equivalente para el percentil de talla por 100; d) desviación estándar (puntaje z), podemos evaluar si el estado nutricional es normal, existe riesgo o una franca desnutrición^{6,15} (Cuadro 9.2).

SITUACIONES CRÍTICAS DONDE ES NECESARIO EVALUAR AL PACIENTE

1. Los primeros 12 meses después de haberse realizado el diagnóstico de FQ (Grado B).
2. Primer año de vida en caso de que el diagnóstico haya sido perinatal⁶ (Grado B).
3. Periodo de crecimiento prepuberal (niñas de nueve a 16 años de edad, niños de 12 a 18 años)¹ (Grado B).

Cuadro 9.1. Rutina de evaluación del estado de nutrición

| Indicador | Consulta | | |
|---|----------------|---------------------------------|------------------|
| | Al diagnóstico | subsecuente cada 3 a 4 meses | Anualmente |
| Circunferencia de cabeza | Sí (<2 años) | Sí | |
| Peso | Sí | Sí | |
| Longitud/estatura | Sí | Sí | |
| Circunferencia mesobraquial | Sí | Sí | |
| Pliegue cutáneo tricipital | Sí (> 1 año) | Sí | |
| Reserva masa muscular | Sí (> 1 año) | Sí | |
| Reserva masa grasa | Sí (> 1 año) | Sí | Sí |
| Estado puberal femenino | | | Sí a los 9 años |
| Estado puberal masculino | | | Sí a los 10 años |
| Recordatorio 24 horas y frecuencia de alimentos | | Sí | |
| Evaluación sobre la ingestión de suplemento energético, mineral, vitaminas, enzimas | | Sí | |
| Evaluación signos y síntomas de malabsorción | Sí | Sí | |
| Orientación alimentaria | Sí | Sí | |

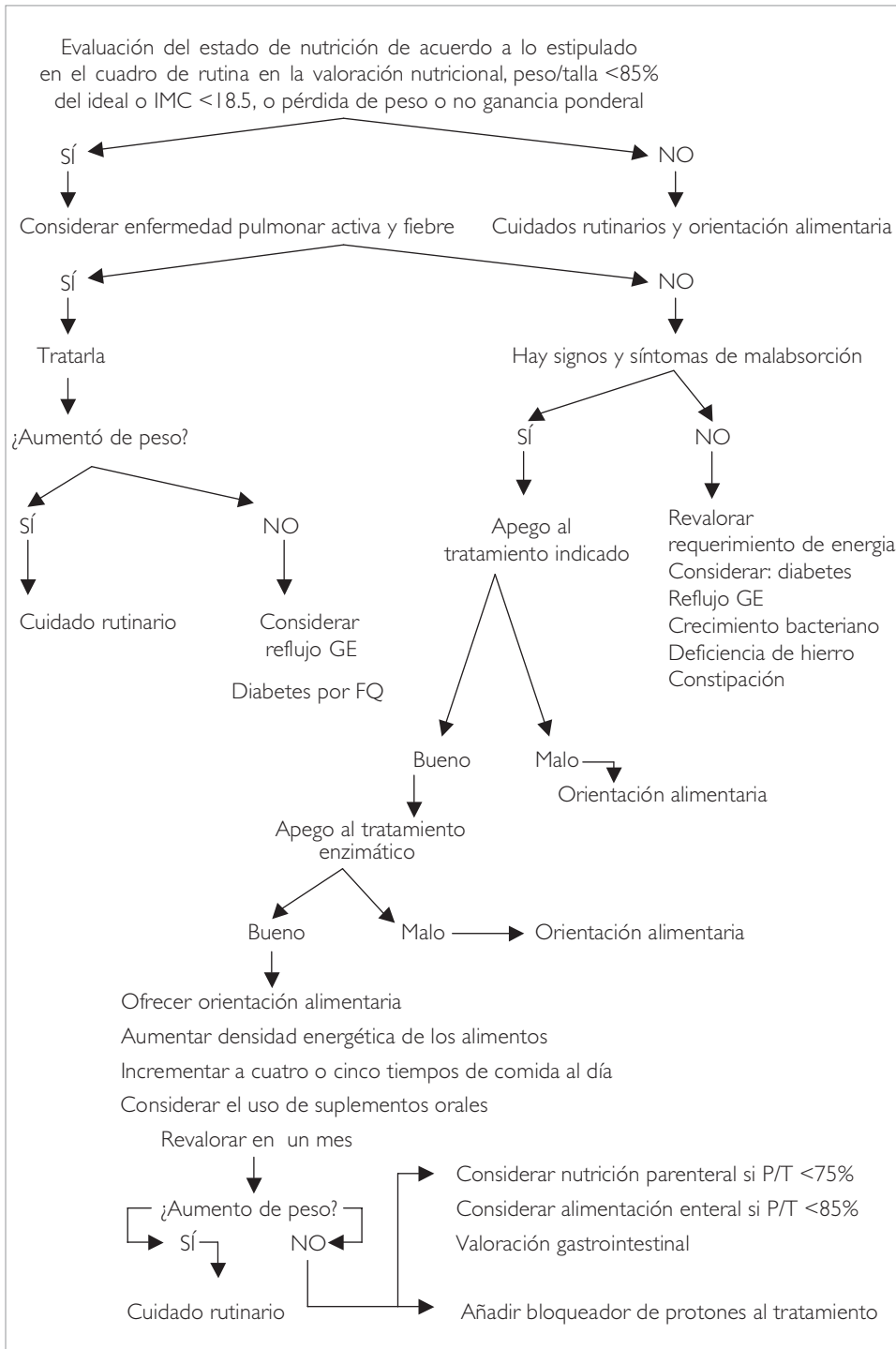


Figura 9.1. Diagrama de flujo para la atención nutricional del paciente con FQ.

Cuadro 9.2. Interpretación de índices nutricionales

| Estado de nutrición | %Talla/edad ⁴⁰ | %Peso/talla ^{29,30} | Percentil Peso/talla ³⁰ | Percentil índice masa corporal en FQ ⁴ |
|---------------------|---------------------------|---|------------------------------------|---|
| Normal | > 95% | ≥ 90% | > 25 | > 25; ideal es 50 |
| Riesgo nutricional* | < 95% | ≥ 90% con meseta o pérdida de peso | 10-24 | 15-24 |
| Desnutrición | < 5 percentil | < 90% | < 10 | < 15 |

*Retraso puberal puede ser considerado como riesgo nutricional: falta de desarrollo de senos a los 13 años en niñas, amenorrea a los 16 años o tras cinco años de desarrollo mamario. En el caso de niños es la falta de aumento de tamaño testicular o ausencia de cambios genitales a los 14 años. Meseta se considera a la falta de aumento de peso en un periodo de tres meses en menores de cinco años y falta de aumento de peso en un periodo de seis meses en mayores de cinco años.

4. Cuando se identifica alteración en el crecimiento, el niño con FQ debe ser evaluado más frecuentemente en lugar de cada tres meses. Una situación crítica se identifica¹ (Grado B):
- Pérdida de la curva del peso habitual. El bajo peso y baja talla se han observado en niños entre cinco y ocho años. El aumento de peso y talla es normal en niños entre nueve y 12 años pero declina a los 13 a 16 años.
 - Índice de Waterlow (peso/talla) menor de 89%; en caso de ser menor de 85% el tratamiento debe ser más agresivo.
 - Si la talla se encuentra por debajo de la p3 y el porcentaje de peso/talla, circunferencia mesobraquial y pliegue cutáneo tricipital están por arriba del p10 de las curvas de crecimiento, no se precisa intervención nutricional.
 - Disminución de la velocidad de crecimiento.
- d) Frecuentes exacerbaciones pulmonares: ocasionan incremento en el gasto energético basal, condicionado por el aumento del trabajo respiratorio, además del mismo proceso infeccioso por producción de interleucinas y otras proteínas de fase aguda (Grado B).

En niños que no presenten incremento ponderal se debe valorar exacerbación pulmonar, reflujo gastroesofágico y diabetes relacionada con FQ (con o sin hiperglucemia). La prueba de tolerancia a la glucosa debe considerarse en todo paciente con falla en el crecimiento. También la falta de aumento de peso puede ser ocasionada por enfermedad hepatobiliar y sobrecrecimiento bacteriano.¹⁶

En cuanto a la velocidad de crecimiento, las mediciones seriadas permiten cuantificar incrementos por unidad de tiempo, siendo fundamental el seguimiento de la talla para detectar precozmente un retardo o falla del crecimiento.

FACTORES DE ALARMA

- Detención ponderal (Grado B).
- Disminución del porcentaje de peso/talla o disminución del IMC (Grado B).
- Disminución de apetito; reagudización de la afección respiratoria, cambios en régimen de vida: ir a la escuela o pasar tiempo fuera (Grado C).

ACTIVIDADES DEL NUTRIÓLOGO DURANTE LA CONSULTA

- Evaluar el estado de nutrición de forma periódica para detectar precozmente cambios en su estado y establecer las medidas de prevención y terapéuticas adecuadas (Grado C).

- b) Registrar incidencias ocurridas desde la visita anterior: exacerbación respiratoria, cumplimiento o no del tratamiento enzimático, vitamínico y suplementos indicados, apego a la dieta indicada, inclusión o no de preparaciones con alta densidad energética, estado del apetito del menor con FQ y problemas digestivos que se presentaron (esteatorrea, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, vómito, reflujo). Hacer recordatorio de 24 horas, pedir un registro de alimentos de tres días. Esta información aunque no es precisa aporta datos cualitativos y semicuantitativos que son útiles para corregir hábitos inadecuados y establecer nuevas normas dietéticas (Grado B).
- c) Exploración clínica: buscar signos de deficiencia de nutrimentos, alteración en el gusto y motilidad del tracto gastrointestinal (Grado B).
- d) Valoración antropométrica: valoración de las dimensiones físicas del cuerpo (peso, talla, perímetro cefálico en menores de dos años, pliegues cutáneos, IMC, peso/talla, reserva magra y reserva grasa). El seguimiento de estas medidas en gráficas percentiladas arroja información sobre el estado de nutrición del niño y su canal de crecimiento (Grado A).
- e) Valoración bioquímica (Cuadro 9.3).

VALORACIÓN DIETÉTICA

Se deben realizar preguntas dirigidas para detectar la cantidad de jugos, bebidas carbonatadas, otros líquidos y la presencia de grasa en los alimentos ingeridos. Interrogar sobre el uso de alimentos bajos en energía o en grasa y de ser así ofrecer orientación alimentaria para este tipo de pacientes. Se recomienda realizar un recordatorio de 24 horas, junto con registro de alimentos de tres a cinco días, como un apoyo para la supervisión de los alimentos y preparaciones incluidos comúnmente en la alimentación del individuo y así hacer las recomendaciones pertinentes. En caso de detectar falta de apetito, considerar anemia o estreñimiento.

Evaluar la ingestión de suplementos energéticos caseros o comerciales. Su empleo se

encuentra en discusión debido a que generalmente sustituyen alimentos de la dieta. Usualmente se prescriben suplementos a base de proteínas para aumentar la ingestión energética y mejorar la condición nutricional. Sin embargo, no se ha encontrado diferencia alguna con el uso de estos suplementos energéticos,¹⁵ en lugar de orientación alimentaria en cuanto al cambio en el IMC en un periodo de 12 meses. Aunque la ingestión energética aumente en 20%, por lo que a largo plazo podría verse favorecido el estado de nutrición, no hay diferencia en relación de cuando se imparte únicamente la orientación.¹⁴ En caso de necesitar el uso de un suplemento energético, a partir de los cinco años, se pueden utilizar suplementos indicados para los adultos, prefiriendo el de mayor palatabilidad para mejor apego y con densidad energética mayor. Se sugiere ofrecerlos antes de los alimentos o entre las comidas para no interferir con el apetito normal.

Es importante mencionar que no se le debe restringir ningún alimento al paciente con FQ. En su lugar se deben dar recomendaciones de alimentos con alta densidad energética.

REQUERIMIENTOS NUTRICIONALES

ENERGÍA

El gasto de energía incrementado en el paciente con FQ se debe a la insuficiencia pancreática, malabsorción de nutrimentos e inflamación. También por la pérdida de proteínas en el esputo, por la glucosuria en pacientes diabéticos o por la frecuente incidencia de infecciones respiratorias.

La ingestión de energía debe evaluarse conforme el aumento de peso y reservas corporales que vaya presentando el paciente. No existe un método perfecto para estimar la necesidad de energía de cada individuo con FQ.¹⁷ Las diferentes ecuaciones empleadas pueden tener margen de error de aproximadamente 20% en personas sanas.¹⁸ De manera general, se recomienda un aporte de 120 a 150% de la energía requerida para la edad, siendo el estándar de oro la calorimetría indirecta o directa.

Cuadro 9.3. Valoración bioquímica

| Indicador | Al | | Otro momento | Examen |
|--------------------------|-------------|-------|---|---|
| | diagnóstico | Anual | | |
| Vitamina A | X | X | | Vit A (retinol) sérico |
| Vitamina D | X | X | | 24-OH-D sérico |
| Vitamina E | X | X | | Alfa-tocoferol sérico |
| Vitamina K | X | | Enfermedad hepática, hematemesis | PIVKA II o tiempo de protrombina |
| Ácidos grasos esenciales | | | Falla en el crecimiento | Triene:Tetraene |
| Calcio y fósforo | | | > 8 años | Calcio, fósforo ionizado sérico y urinario si la evolución no es satisfactoria. Descarta seudosíndrome de Bartter |
| Densidad mineral ósea | | | En > 10 años | DEXA |
| Hierro | X | X | Poco apetito | Hemoglobina y hematocrito |
| Zinc | | | Considerando 6 meses de suplementación y vigilar el crecimiento | No hay estudios |
| Sodio | | | Alta exposición al calor o deshidratación | Sodio sérico y urinario |
| Reserva proteica | X | X | Desnutrición o riesgo de desnutrición | Albúmina o prealbúmina |
| Glucemia | | X | Anual en la adolescencia sin diagnóstico de diabetes | Glucosa sérica |
| Función hepática | | | | Bilirrubinas (directa, indirecta, total) |

A pesar de suplementar 390 a 800 UI de vitamina D diariamente, la media de 24 hidroxivitamina D se ha encontrado en los límites inferiores de la concentración normal.

PROTEÍNAS

Una adecuada alimentación favorece la síntesis proteica. Sin embargo, aún no se tiene claro qué cantidad de proteínas se le debe ofrecer al paciente con FQ, para asegurar una adecuada síntesis de proteínas. Los niños con FQ que presentan infecciones recurrentes, muestran una tasa de síntesis proteica que es 50% más baja que en niños sin la enfermedad o 42% menos que aquellos con FQ pero con estabilidad en su función pulmonar.^{9,19}

Clásicamente se ha recomendado que la alimentación debe ser hiperproteica para hacer frente al aumento de las pérdidas por heces

y esputo. En el consenso norteamericano de FQ de 1992 se recomendaba una ingestión de proteínas de 1 a 1.5 g/kg en la edad pediátrica. Sin embargo, estudios posteriores recomiendan 4 g/kg de proteína por día^{20,21} (Nivel IIa). Más aún, en otro estudio se infundió a través de sonda de alimentación un aporte energético de 120% de las recomendaciones para la edad y con diferentes concentraciones de proteína (1.5, 3 y 5 g/kg), observándose que la mayor tasa de síntesis proteica fue con 5 g/kg de proteína en pacientes con FQ de larga evolución y función pulmonar estable (29% más de los requerimientos de proteína para la edad)²⁰⁻²³

(Nivel Ia). El uso de hidrolizados de proteína es el mismo para la población en general. Se usan en caso de no haberse demostrado beneficios frente a una fórmula normal.

HIDRATOS DE CARBONO

Deben representar 45 a 50% de la energía total recomendada. Se prefieren hidratos de carbono complejos y fibra, sin eliminar los hidratos de carbono simples (azúcares, jugos, mermeladas, refrescos, golosinas, etc.).

Debido al mayor coeficiente respiratorio de este nutrimento (producción de anhídrido carbónico que debe ser eliminado por el pulmón), en casos graves de insuficiencia respiratoria el exceso de hidratos de carbono puede empeorar el cuadro pulmonar provocando retención de CO₂, con aumento de la dificultad respiratoria. Por lo que se sugiere indicar la proporción más baja recomendada de este nutrimento. De la misma manera, en caso de existir diabetes se precisa su administración cuidadosa.¹²

LÍPIDOS

Deben representar de 34 a 39% de la energía total recomendada.²⁴⁻²⁶ Este aporte permite incrementar el aporte energético sin aumentar el volumen de los alimentos. De igual manera ayuda a disminuir la formación de CO₂ en comparación con los hidratos de carbono.

Se debe recomendar la ingestión de alimentos con ácidos grasos esenciales ya que estudios revelan su frecuente deficiencia, sobre todo de n-3, con efecto antiinflamatorio; en contraste, el exceso de n-6 ocasiona un aumento de la liberación de ácido araquidónico y síntesis de eicosanoides (agentes inflamatorios). Los signos y síntomas clínicos de deficiencia son raros. Sin embargo, debe considerarse cuando se encuentre falla en el crecimiento. El ácido docosahexanoico (DHA, proveniente de los n-3) regula la entrada del ácido araquidónico a las membranas de fosfolípidos. De tal modo que si existe falla en el DHA para incorporar al ácido araquidónico, este último sería responsable de que el ácido araquidónico se incremente en el líquido broncoalveolar en pacientes con FQ

provocando mayor inflamación. Se recomienda 1 a 2% de la energía total para prevenir alguna deficiencia.²⁵⁻²⁷

La adición de triglicéridos de cadena media, que no necesitan sales biliares ni pancreáticas para su absorción, son útiles para incrementar el aporte de lípidos preferentemente en caso de intestino corto, colestasis, o esteatorrea grave, a pesar del tratamiento enzimático. Su administración debe ser cuidadosa iniciando con 1 ml/kg/día hasta incrementar a 4 ml/kg/día en lactantes.²⁷

FIBRA

En los pacientes con FQ, la alimentación suele ser deficiente en fibra. Por lo anterior, un incremento a 29 g/día de fibra más la ingestión de agua, puede reducir los síntomas abdominales presentes en FQ.²⁸

VITAMINAS

El Consenso Europeo¹⁴ (Grado B) favorece el uso profiláctico de vitaminas que se han descrito como frecuentemente deficientes, teniendo como dosis inicial aquélla referida para la población normal (Cuadro 9.4).

Vitaminas liposolubles

La malabsorción de lípidos puede provocar pérdida de vitaminas que “dependen” de la grasa. Sin embargo, aun bajo tratamiento enzimático se siguen malabsorbiendo los lípidos debido a la deficiencia de sales biliares. La administración de vitaminas liposolubles debe acompañarse de enzimas pancreáticas en aquellas personas con insuficiencia pancreática. No se han estudiado las formas hidrosolubles de las vitaminas ni las dosis de éstas.

Vitamina A

Es necesaria para la visión, integridad y proliferación del epitelio e inmunidad. A pesar del tratamiento enzimático, se sigue encontrando deficiente en la sangre en el paciente con FQ, debido a la deficiente movilización de las reservas hepáticas.

Cuadro 9.4. Dosis para la suplementación de vitaminas liposolubles

| Edad | Vit A (UI) | Vit E (UI) | Vit D (UI) | Vit K (mg) |
|------------|--------------|------------|------------|------------|
| 0-12 meses | 1 500 | 39-50 | 390 | 0.3-0.5 |
| 1-3 años | 5 000 | 80-150 | 390-800 | 0.3-0.5 |
| 4-8 años | 5 000-10 000 | 100-200 | 390-800 | 0.3-0.5 |
| > 8 años | 10 000 | 200-390 | 390-800 | 0.3-0.5 |

Se deben estimar niveles séricos una vez al año y si se llega a cambiar la dosis de vitaminas se debe monitorear a los tres o seis meses del cambio de indicación. Si no incrementa a pesar de la suplementación, monitorear la proteína de unión a retinol o zinc. Para evitar el efecto tóxico, no se debe sobrepasar 20 000 UI si la proteína de unión al retinol es deficiente (ó 10 000 U/día de vitamina A)²⁹ (Grado B¹²).

Vitamina D

Fundamental para la absorción de calcio. Se ha encontrado deficiencia en niños menores de tres meses con FQ, antes de que inicien el tratamiento. La exposición al sol es el mayor determinante de su concentración. Cuando hay suficiente exposición, no es esencial la suplementación. En adolescentes y adultos se ha documentado osteopenia y osteoporosis, pero la deficiencia de vitamina D juega un papel secundario.

A pesar de la dosis recomendada para la suplementación de esta vitamina, se han reportado deficiencias con 2 000 UI de vitamina D. En la enfermedad hepatocelular grave debe suplementarse con 24-OH-Vit D³⁰ (Grado B¹²).

Vitamina E

Entre sus funciones está la de ejercer efecto antioxidante. Su deficiencia es frecuente, independientemente de la suplementación enzimática, aunque los signos clínicos de su deficiencia son raros. Es importante monitorear los niveles de vitamina E ya que la deficiencia crónica causa daño neurológico, déficit cognitivo y anemia hemolítica en infantes. Se ha encontrado correlación entre el VEF₁ y vita-

mina E sérica en pacientes con FQ. La suplementación con vitamina E y beta-caroteno fortalece la resistencia en contra de la oxidación de la lipoproteína plasmática y reduce la inflamación. Se recomienda suplementar con 390 mg de alfa-tocoferol³¹ (Grado B¹²).

No se han encontrado ventajas entre la forma hidrosoluble y la liposoluble, si esta última se toma con enzimas. Se sugiere incrementar la suplementación en caso de ingerir ácidos grasos poliinsaturados (DHA).

Vitamina K

Funciona en la biosíntesis de los factores de coagulación y calcificación. Esta vitamina se produce mediante la flora bacteriana. Sin embargo, la alteración en la flora colónica es frecuente por el uso de medicamentos y puede contribuir a su deficiencia. La administración parenteral debe utilizarse sólo en casos de deficiencia aguda sintomática y en la enfermedad hepática. Se debe suplementar por su función como cofactor en la coagulación y de la osteocalcina para la formación ósea. Sin embargo, se han observado mejores concentraciones séricas si se suplementa diariamente esta vitamina¹² (Grado B).

Vitaminas hidrosolubles

Se recomiendan preparados multivitamínicos estándar. A excepción de la vitamina B₁₂, la absorción y utilización del resto de las vitaminas es normal. En la insuficiencia pancreática de larga evolución, el uso de enzimas pancreáticas se asocia a deficiencia de vitamina B₁₂ por la imposibilidad de escindir la unión de ésta con otros compuestos. En el caso de resección del íleon terminal es

necesario el tratamiento intramuscular con vitamina B₁₂ a 100 µg/mes por vía parenteral¹² (Grado B).

Beta-carotenos

Es un precursor de la vitamina A y cumple con la función de antioxidante. Existen estudios que muestran su deficiencia en la FQ, pudiéndose corregir mediante la suplementación¹² (Grado B).

Vitamina C

Se sugiere suplementar con 100 mg/día en caso de que la dieta sea desequilibrada y deficiente de vitamina C¹² (Grado C).

MINERALES

Sodio

Es el ion más importante en el líquido extracelular. Los pacientes con FQ están en riesgo de desarrollar hiponatremia por la pérdida de sal a través de la piel. Los recién nacidos requieren más sodio y cloro en relación con el peso corporal debido a un incremento del volumen extracelular. El requerimiento mínimo está basado en la concentración de la leche materna (Na 160 mg/L, Cl 375 mg/L y K 500 mg/L). Sin embargo, durante la alimentación en menores de seis meses, se suele cubrir con el mínimo requerimiento (22 a 46 mg/kg/día). Se sugiere suplementar el seno materno con sodio en temporada de calor o en caso de fiebre. La pérdida de sodio y cloro por el sudor es 10 veces más durante el ejercicio o en época de mucho calor, causando hiponatremia y alcalosis metabólica. Los niños sin FQ requieren 2 a 4 mEq/kg/día de sodio, mientras que los niños con FQ necesitan el valor máximo de este rango, cuando no están sometidos a calor¹² (Grado B), siguiendo una dieta alta en sal, sobre todo en época de calor.

Calcio

En menores de edad la mineralización ósea en la FQ es considerada normal, pero en adoles-

centes y adultos la densidad mineral ósea muchas veces está disminuida y se describen fracturas espontáneas.³² Se sugiere cubrir con los requerimientos para la edad¹² (Grado B).

Hierro

Su deficiencia es común en FQ debido a: la infección crónica, inadecuada ingestión de alimentos, malabsorción y hemorragias. Las enzimas pancreáticas pueden ser responsables de la malabsorción, por lo que no se debe suplementar hierro junto con las enzimas. Para valorar el estado del hierro, no se aconseja la búsqueda de ferritina ya que ésta suele estar incrementada en la infección e inflamación al ser una proteína de fase aguda¹² (Grado B) se sugiere vigilar la concentración de hierro a través de la hemoglobina y el hematócrito.

Zinc

Su deficiencia puede deberse a la formación de complejos con lípidos y fósforo en caso de existir esteatorrea. Esta deficiencia condiciona retraso en el crecimiento. La deficiencia de zinc es de difícil diagnóstico ya que puede estar presente aun teniendo concentraciones normales en plasma. La suplementación empírica como tratamiento para seis meses se puede considerar en niños con falla en el crecimiento o talla baja. La deficiencia de zinc afecta el estado de la vitamina A, por lo que su suplementación es justificable en pacientes con deficiencia de vitamina A que no responden a la suplementación. Las enzimas pancreáticas mejoran su absorción¹² (Grado B³³).

Selenio

Su función es antioxidante, debiendo utilizarse con precaución ya que el rango entre la suplementación y la dosis tóxica es muy pequeño (90 µg/día).³¹

ÁCIDOS GRASOS ESENCIALES

Numerosos estudios han reportado deficiencia de ácidos grasos esenciales en FQ tanto con suficiencia pancreática como en insuficiencia pancreática, con baja concentración de ácidos

grasos linoleico (n-6) y alfa-linolénico (n-3). Los signos y síntomas clínicos son raros, aunque se debe considerar su deficiencia en aquéllos con falla en el crecimiento. Se piensa que existe esta deficiencia por el incremento en la beta-oxidación de ácidos grasos poliinsaturados. El ácido docosahexanoico (DHA) regula la incorporación de aminoácidos en la membrana fosfolipídica. La falla de DHA para limitar la incorporación de aminoácidos puede ser el factor que ocasiona el incremento de aminoácidos en fluidos broncoalveolares en pacientes con FQ. Otra teoría de la deficiencia de ácidos grasos esenciales se refiere a la destrucción peroxidativa de ácidos grasos poliinsaturados en estos pacientes, con estado antioxidante deficiente y alto estrés oxidativo inducido por las infecciones³¹ (Nivel Ib). Por otro lado, existe controversia en cuanto a si existe deficiencia o no de ácido araquidónico, pues se ha encontrado bajo, normal o incrementado.²⁵

La ingestión elevada de aceite de pescado rico en ácidos grasos n-3 (EPA, DHA) reduce la liberación de los leucotrienos proinflamatorios, mejorando la función pulmonar en estudios preliminares de pacientes con FQ. Se recomienda la misma ingestión que para población normal.²⁵ La suplementación con DHA todavía se encuentra bajo investigación, aún no se cuenta con recomendaciones. Solamente se sugiere el uso de aceite de canola, soya, pescados de agua fría y el seno materno.

El uso de ácido ursodesoxicólico mejora el perfil de los ácidos grasos esenciales.²⁷

ESTIMULANTES DEL APETITO

Algunos estimulantes del apetito (acetato de megestrol) han sido debatidos en limitados estudios en pacientes con FQ, pero sí se han encontrado beneficios al mejorar el estado de nutrición. Sin embargo, se requieren más estudios antes de emitir una recomendación.

FRACASO EN EL TRATAMIENTO

Cuando no es posible conseguir los objetivos de la suplementación, es obligado realizar una

valoración completa para determinar las causas del fracaso; es posible que se deban corregir posibles deficiencias en el diseño del programa de soporte nutricional, por si no se hubieran considerado factores que inciden en el balance energético proteico:

- a) Que el paciente ingiere los suplementos indicados, pero la ingestión total es igual o menor que la suplementación previa.
- b) No todos los días el paciente consigue la ingestión de los suplementos indicados.
- c) Evaluar y/o tratar la enfermedad o infección pulmonar.
- d) En caso de haber signos o síntomas de malabsorción, revisar patrón de enzimas.
- e) Evaluar la presencia de reflujo gastroesofágico.
- f) Evaluar la presencia de sobrecrecimiento bacteriano.
- g) Evaluar la presencia de enfermedad hepatobiliar.
- h) Evaluar la presencia de diabetes relacionada.

ATENCIÓN POR GRUPOS DE EDAD

LACTANTES

La alimentación de un lactante con FQ es similar a la de un niño sano. El seno materno o fórmula satisface las necesidades para un adecuado crecimiento y desarrollo.³⁴ Los hidrolizados de proteína deben considerarse sólo cuando exista resección extensa de intestino o alergia a la proteína de la leche. Los triglicéridos de cadena media (TCM) se pueden usar en caso de colestasis o esteatorrea intratable.

Se debe sugerir a las madres de los lactantes con FQ aumentar el número de veces que ofrecen el seno al bebé, para favorecer la producción de leche y cumplir con los requerimientos del niño. En caso de que el bebé presente fiebre o incremento del sudor se puede suplementar con NaCl.

A los niños alimentados con fórmula, se les puede concentrar la misma para dar 1 kcal/mL, añadiendo 10 a 12 g 100 mL de HCO y 5 g/100 mL de grasa. Comúnmente una densidad energética mayor a 20 kcal/onza (lo estándar),

es requerida ya sea concentrando una fórmula o fortificando el seno materno al añadir grasa o hidratos de carbono¹² (Grado B). Es importante hacer mención del riesgo de presentar hiponatremia en aquellos niños alimentados al seno materno o con fórmula exclusivamente, por lo que se debe suplementar con cloruro de sodio, especialmente en época de calor.

El inicio de la ablactación sigue siendo a los seis meses, como lo hace la recomendación del ESPGHAN y la Academia Americana de Pediatría¹² (Grado B¹⁴). Se sugiere preparar el cereal infantil con leche en lugar de agua como es acostumbrado.

PREESCOLAR Y ADOLESCENTE

Es esencial la creación de hábitos de alimentación y adecuados estilos de vida, por lo que se deben establecer horarios de comida, dejar que el niño participe en la elección y preparación de los alimentos. No se debe permitir la ingestión de exceso de líquidos durante los alimentos para evitar la saciedad temprana. Se sugiere añadir calorías a los alimentos usualmente ingeridos (Cuadro 9.5), ofrecer tres tiempos de comida principales y dos colaciones. Se deben eliminar aquellos alimentos con bajo contenido de energía y grasa¹² (Grado B¹⁴).

ADOLESCENTE

Se debe prestar especial atención al riesgo de desarrollar diabetes y enfermedad hepática en esta etapa de la vida lo que modificaría la alimentación del individuo.^{12,14}

ENZIMAS PANCREÁTICAS

El 85 a 90% de los pacientes con FQ presenta insuficiencia pancreática. Esto representa un indicador pronóstico de la enfermedad. La malabsorción se caracteriza por evacuaciones frecuentes, grasosas, brillantes, sueltas, fétidas, debido al daño pancreático progresivo. Los pacientes con suficiencia pancreática eventualmente pueden desarrollar insuficiencia pancreática por lo que anualmente debe valorarse esta condición. Otro factor que

puede indicar insuficiencia pancreática es la presencia de íleo meconial al nacimiento, síndrome de obstrucción intestinal, deficiente crecimiento y/o flatulencia excesiva.

La malabsorción de lípidos y nitrógeno es grave sin el tratamiento enzimático (sólo se absorbe 39 a 50% de la grasa por la lipasa lingual y la gástrica). Algunos pacientes pueden seguir presentando malabsorción intestinal sin dar signos clínicos de malabsorción. Más aún, la persistencia de signos y síntomas abdominales a pesar de la adecuada dosis de enzimas puede deberse a estreñimiento.³⁵

Otras causas de malabsorción, independiente de enzimas, es la deficiencia de bicarbonato pancreático que actúa como amortiguador al reducir la acidez del quimo al entrar a duodeno. Esto produce precipitación de las sales biliares, insuficiencia enzimática y malabsorción de grasa. La administración de un bloqueador de protones mejora la eficiencia enzimática.^{12,14}

La terapia con enzimas pancreáticas se inicia tras la confirmación de insuficiencia pancreática y debe ajustarse a la ingestión de grasa³⁶ (Grado B).

La dosis enzimática debe simular la respuesta del organismo a la secreción de las enzimas pancreáticas, sugiriéndose de 500 a 4 000 U lipasa/g grasa/día³⁶ (Grado B). La recomendación máxima es de 10 000 unidades de lipasa/kg/día o bien 2 400 U/kg/comida o 3 900 U/g grasa/día¹² (Grado B¹⁴). Esta indicación puede resultar tediosa, por lo que una forma más práctica, aunque menos fisiológica en adultos es iniciar con 500 U lipasa/kg. Cuando hay mejoría, se debe intentar bajar la dosis. Si la esteatorrea persiste, ir incrementando de 150 a 240 U lipasa/kg por comida hasta que los síntomas desaparezcan, y sin rebasar un máximo de 2 400 U lipasa/kg/comida para evitar el desarrollo de colopatía fibrosante¹⁴ (Grado B³⁶). El responsable de esta complicación es el copolímero Eudragit L29 D55 que se encuentra en la cubierta entérica de las enzimas.¹⁶ En las nuevas formulaciones de enzimas pancreáticas dosis de 10 000 unidades/kg o ligeramente mayores son suficientes para controlar los síntomas gastrointestinales y mejorar la absorción¹⁴ (Grado C¹⁶).

Cuadro 9.5. Sugerencias para elevar el contenido calórico de los alimentos

1. Ofrecer refrigerios altos en calorías
2. Dar refrigerios con bastante anticipación a las comidas para que el paciente todavía tenga apetito
3. No saltarse ninguna comida
4. Promover alimentos o bebidas que agreguen calorías
5. No ofrecer líquidos cerca de la hora de las comidas; puede hacer que el sujeto se sienta lleno y disminuya su apetito. Por lo tanto, limitar los líquidos media hora antes de los alimentos
6. A la hora de la comida, primero ingerir los alimentos y al final beber el agua
7. Poner margarina o mantequilla a los panes, cereales, arroz, fideos, papas, verduras. Poner mayonesa y/o margarina a los sándwiches
8. Agregar crema agria a las carnes, papas, verduras, guisados y frutas
9. Usar salsas de crema o salsa a base de jugo de carne con las verduras, los guisados y la carne
10. Añadir aderezo a las ensaladas
11. Servir fruta seca con las comidas y en los refrigerios
12. Usar granola o germen de trigo en las galletas, panecillos y panes. También espolvorearlos en el yogurt, helado, budín, flan, frutas
13. Agregar crema batida al chocolate caliente, a la gelatina, frutas, budín
14. Añadir jarabe o conservas al helado
15. Poner una cantidad adicional de mermelada, jalea al pan tostado
16. Puede agregar leche en polvo a la leche entera, cereal, huevo, harina preparada para hot-cakes, puré de papa, sopas, salsa a base de jugo de carne, Usar una taza de leche en polvo por cada medio kg de carne molida
17. Preparar las sopas, cereales, chocolate caliente y budín con media crema o crema
18. Agregar carne en trozos, picada o molida a las sopas, salsas, ensaladas
19. Añadir queso a los huevos revueltos, salsas, verduras, sopas, guisados y ensaladas. Agregar huevo en polvo a las leches malteadas
20. Untar mantequilla de cacahuete o queso a las galletas, pan o fruta
21. Preparar las leches malteadas usando helado, crema, leche en polvo
22. Usar barras de desayuno como refrigerios
23. Agregar nueces picadas o molidas a helados, yogurt, pan
24. Dar como refrigerio semillas de girasol, o agregarlas a las ensaladas

En caso de continuar con datos de malabsorción se deben investigar otras causas de ésta, antes de seguir incrementando la dosis de enzimas.

Las enzimas deben ofrecerse con todos los alimentos y productos lácteos incluyendo fórmulas parcialmente hidrolizadas y seno materno. Los TCM requieren de menor cantidad de actividad de lipasa; aun así el Consenso Norteamericano de FQ del 2002 recomienda el uso de enzimas pancreáticas²⁷ (Nivel IIa).

Las enzimas tienen una mejor función cuando se toman justo antes de cada alimento o colación. En caso de que el tiempo en

estos alimentos se prolongue, se puede distribuir la cantidad de enzimas en todo el periodo de la comida (combinando al inicio y a la mitad)¹⁴ (Grado C¹⁶).

Las enzimas genéricas *no* son bioequivalentes por lo que no se recomienda su uso^{9,38} (Nivel Ib).

La adecuación enzimática debe realizarse siguiendo los parámetros de crecimiento y las características de las evacuaciones, aunque la forma objetiva es mediante cuantificación de grasa en heces de 72 horas. Es importante considerar si se está alimentando con TCM para evitar falsos negativos.

FACTORES QUE AFECTAN LA RESPUESTA DE LAS ENZIMAS PANCREÁTICAS

- a) Almacenamiento inadecuado de las enzimas.
- b) Poca adherencia al tratamiento enzimático.
- c) Ingerir colaciones sin enzimas.
- d) Inactivación de las enzimas por el mal uso (triturarlas, disolver los gránulos en líquidos calientes, etc.).
- e) Sobrecrecimiento bacteriano.

RESCATE NUTRICIONAL

ALIMENTACIÓN POR SONDA

En algunas ocasiones a pesar de un tratamiento adecuado y esfuerzos por parte del paciente, éste no satisface sus requerimientos, por lo tanto se debe considerar el uso de la alimentación enteral: nasogástrica, gastrostomía o yeyunostomía. Esta indicación debe efectuarse si el peso para la talla se encuentra por debajo de 85% del ideal. Se recomienda su uso nocturno para no interferir con el apetito durante el día. Normalmente se puede utilizar una dieta hipercalórica no elemental y en caso de que ésta no sea tolerada se puede beneficiar de una dieta semielemental o elemental con TCM¹⁶ (Grado B).

Inicialmente se puede ofrecer en la alimentación nocturna el 29 a 50% del requerimiento energético¹² (Grado B¹⁴).

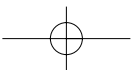
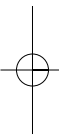
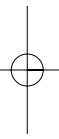
Existe controversia en cuanto a la suplementación de enzimas pancreáticas con este tipo de alimentación, si bien existe un meta-análisis que confirma que el apoyo nutricional enteral resulta en incremento ponderal y mejoría de la composición corporal³⁹ (Nivel Ia). Hay estudios que mencionan que existe la misma absorción cuando se ofrece una fórmula parcialmente hidrolizada sin enzimas que cuando se da una fórmula completa junto con enzimas al principio y al final de la alimentación por sonda.⁴⁰ Debido al bajo flujo de infusión de lípidos durante la noche, la absorción es generalmente adecuada (82 a 85%), controlando con dosis pequeñas de enzimas al inicio y al final de la alimentación.^{9,40} O si se despierta de manera espontánea, también se pueden tomar enzimas extra.

Previamente el retiro de la suplementación enteral, es obligada la comprobación de que la ingestión oral cubra los requerimientos energéticos proteicos necesarios para mantener el estado de nutrición adecuado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dodge J. Cystic fibrosis: nutritional consequences and management. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2006; 20: 531-46
2. Beker LT, y col. Stature as a prognostic factor in CF survival. *J Am Diet Assoc.* 2001; 101: 438-42.
3. Dodge JA, Turck D. Cystic fibrosis: nutritional consequences and management. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2006; 20: 531-46
4. Wiedemann B, y col. Evaluation of body mass index percentiles for assessment of malnutrition in children with cystic fibrosis. *Eur J Clin Nutr.* 2007; 61: 759-68.
5. CDC/NCHS(2000)cdc growth charts: United States. <http://www.cdc.gov/growth%20charts>
6. Flegal KM. Weight for stature compared with body mass index for age growth charts for the United States from the Centers for Disease Control and Prevention. *Am J Clin Nutr.* 2002; 75: 761-6
7. Lai HJ, y col. Classification of nutritional status in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2006; 6: 422-7.
8. Walker SA, Gozal. Pulmonary function correlates in the prediction of long-term weight gain in cystic fibrosis patients with gastrostomy tube feedings. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1998; 27: 53-6.
9. Martínez-Costa C, Escribano F, Núñez Gómez L, y col. Intervención nutricional en niños y adolescentes con fibrosis quística. Relación con la función pulmonar. *Nutr Hosp.* 2005; 20: 182-8.
10. Moore BJ, Durie PR, Forstner GG, y col. The assessment of nutritional status in children. *Nutr Res.* 1985; 57: 97-9.
11. Enright S, Chatham K, Ionescu AA, Unnithan VB, Shale DJ. The influence of body composition on respiratory muscle, lung function and diaphragm thickness in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2007; 30: 384-90.
12. Borowitz D, y col. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002; 35: 246-59.
13. Lan SM, y col. High prevalence of osteoporosis in adult cystic fibrosis patients. *Dtsch Med Wochenschr.* 2004; 129: 1551-5.

14. Sinaasappel M, y col. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cystic Fibros.* 2002; 1: 51-75.
15. Zhang Z, y col. Comparison of the use of body mass index percentiles and percentage of ideal body weight to screen for malnutrition in children with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80: 982-91.
16. Cystic Fibrosis Trust. Standards for the Clinical Care of children and adult with cystic fibrosis in the UK 2001.
17. White H, et al. Nutritional intake and status in children with cystic fibrosis: does age matter? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007; 44: 116-23.
18. Reilly J, y col. Adequacy of clinical formula for estimation of energy requirement in children with CF. *Arch Dis Child.* 1999; 81: 120-4.
19. Steinkamp G, Wiedemann B on behalf of the German CFQA Group. Relationship between nutritional status and lung function in cystic fibrosis: cross sectional and longitudinal analyses from the German CF quality assurance. (CFQA) project. *Thorax.* 2002; 57: 596-601.
20. Geulkers V, Oudshoorn J, Taminiu J, y col. Short-term protein intake and stimulation of protein synthesis in stunted children with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr.* 2005; 81: 605-10.
21. Kien CL, Zipf WB, Horswill CA, Denne SC, y col. Effects of feeding on protein turnover in healthy children and in children with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr.* 1996; 64: 608-14.
22. Poustre VJ. Oral protein energy supplements for children with cystic fibrosis: CALICO multicentre randomized controlled trial. *BMJ.* 2006; 352: 632-6.
23. Barclay A, Allen JR, Blyler E, Yap J, y col. Resting energy expenditure in females with cystic fibrosis: is it affected by puberty. *Eur J Clin Nutr.* 2007; 61: 1207-1212.
24. Collins CE. Fat gram target to achieve energy intake in cystic fibrosis. *J Pediatr Child Health.* 1997; 31: 142-7.
25. Strandvik B, y col. Essential fatty acid deficiency in relation to genotype in patients with CF. *J Pediatr.* 2001; 129: 650-5.
26. Colombo C. Dietary and circulating polyunsaturated fatty acids in cystic fibrosis: are they related to clinical outcomes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006; 43: 660-5.
27. Caliaris S, y col. Medium-chain triglycerides absorption in patients with pancreatic insufficiency. *Scand J Gastroenterol.* 1996; 31: 90-4.
28. Gavin J, y col. Dietary fiber and the occurrence of gut symptoms in cystic fibrosis. *Arch Dis Child.* 1997; 76: 35-7.
29. Palin D, Underwood BA, Denning CR. Effect of oral zinc supplementation of plasma levels of vitamin A and retinol-binding protein in cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr.* 1979; 32: 1253-9.
30. Donovan DS. Bone mass and vitamin D deficiency in adults with advanced cystic fibrosis lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 158: 1892-9.
31. Wood LG. Improved antioxidant and fatty acid status of patients with cystic fibrosis after antioxidant supplementation is linked to improved lung function. *Am J Clin Nutr.* 2003; 77: 150-9.
32. Haworth CS. Bone histomorphometry in adult patients with CF. *Chest.* 2000; 118: 434-9.
33. Erskine JM, y col. Enteral nutrition for patients with cystic fibrosis: comparison of a semi-elemental and non-elemental formula. *J Pediatr.* 1998; 132: 265-9.
34. Colombo C, Costantini D, Zazzeron L, Faelli N, y col. Benefits of breastfeeding in cystic fibrosis: a single centre follow-up survey. *Acta Paediatr.* 2007; 96: 1228-32.
35. Littlewood JM, Wolfe SP, Conway SP. Diagnosis and treatment of intestinal malabsorption in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2006; 41: 35-49.
36. Committee on Safety of medicines. Report of the pancreatic enzymes working party, London 1995.
37. Levine JJ. Nutritional supplementation in cystic fibrosis: are all patients candidates for aggressive therapy? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1998; 27: 120-1.
38. Hendeles L, y col. Treatment failure after substitution of generic pancrealipase capsules. *JAMA.* 1990; 263: 2459-61.
39. Jelalian E, y col. Nutrition intervention for weight gain in cystic fibrosis: a metaanalysis. *J Pediatr.* 1998; 132: 486-92.
40. Kane RE, y col. Comparison of low, medium and high carbohydrate formulas for nighttime enteral feedings in cystic fibrosis patients. *J Parent Ent Nutr.* 1990; 14: 47-52.



CAPÍTULO 10

ENFERMEDAD HEPATOBILIAR

El desarrollo clínico de las complicaciones hepáticas es generalmente silente, debido a la sobreposición de las manifestaciones respiratorias y las anormalidades pancreáticas. La identificación clínica de la enfermedad hepática es compleja debido principalmente a la ausencia de síntomas tempranos y la carencia de estudios lo suficientemente sensibles, de tal suerte que es difícil establecer una intervención terapéutica temprana. Los avances recientes en el conocimiento de la función y alteraciones fisiopatológicas de la proteína CFTR en el epitelio del conducto biliar y los mecanismos de fibrogenesis en el hígado, han aportado una base científica sólida para entender la patogenia de la enfermedad, permitiendo un mejor abordaje diagnóstico y novedosas terapias.

DEFECTO BÁSICO EN EL EPITELIO BILIAR

El gen CFTR se expresa en el epitelio de los conductos biliares intra y extrahepáticos, así como en la vesícula biliar. La proteína CFTR se localiza en la membrana apical de las células, no se expresa en hepatocitos u otras células del hígado.¹ Por lo tanto, el CFTR regula la secreción de cloro (Cl) y sodio (Na) a nivel ductal.² Las mutaciones del gen CFTR condicionan la ausencia, la baja regulación o la disfuncionalidad del canal de Cl dependiente de AMPc en el epitelio del ducto biliar,² impidiendo la salida de Cl a través de la membrana celular y un aumento en la absorción de Na y agua, provocando alteraciones en la composición, hidratación, consistencia, alcalinidad y libre flujo del líquido biliar en los canalículos, contribuyendo a la patogenia de las lesiones

hepáticas observadas en el paciente con fibrosis quística (FQ).

Si bien todos los pacientes con FQ tienen un CFTR anormal, no todos desarrollan enfermedad hepática. De hecho, muchos de los pacientes no muestran signos o síntomas clínicos hasta etapas muy avanzadas de la enfermedad. Esta variabilidad sugiere otros factores, tanto genéticos como ambientales, que modifican la enfermedad y determinan la significancia clínica de la lesión hepatobiliar en cada caso en particular.³

PATOGENIA DE LA LESIÓN HEPATOBILIAR

La patogenia de la enfermedad hepática crónica en FQ culmina con una lesión característica, consistente en una cirrosis biliar focal semejante a la descrita en la obstrucción parcial biliar (Fig. 10.1). El taponamiento de los conductos intrahepáticos también es de características similares a las descritas en los conductos pancreáticos.

El gasto de sales biliares permanece normal o ligeramente reducido en pacientes con FQ, aunque el volumen biliar total está significativamente disminuido. De esta forma, se genera una alta concentración de sales biliares dentro de los conductos intrahepáticos; la obstrucción ductal parcial o completa provoca reflujos de ácidos biliares exponiendo al hepatocito a altas concentraciones de ácidos lipolíticos potencialmente tóxicos, ya sean primarios (ácido quenodesoxicólico) o secundarios (ácido deoxicólico y litocólico). Si bien esta hipótesis proporciona las posibles bases etiológicas de la enfermedad hepática crónica en FQ, no explica la ausencia de enfermedad hepática en

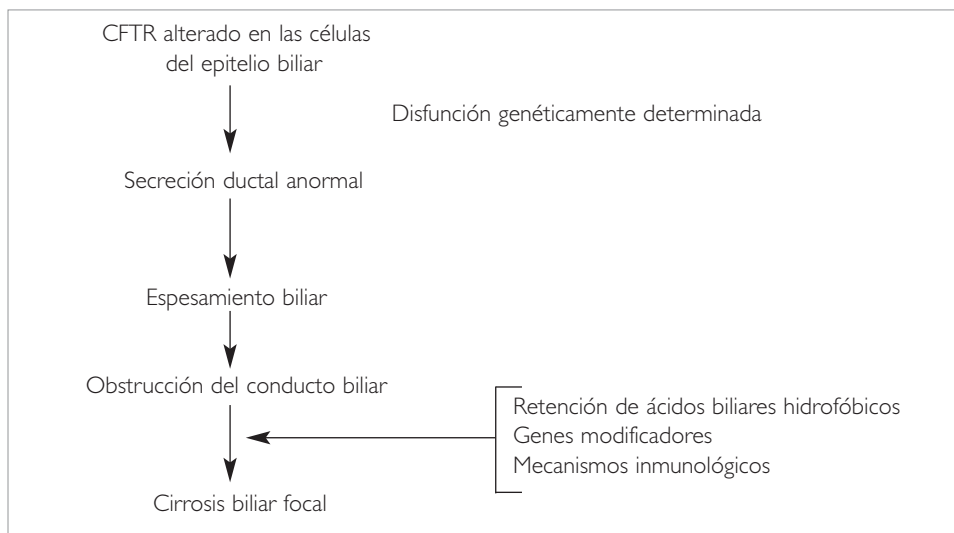


Figura 10.1. Patogenia de la enfermedad hepática crónica en la FQ.

la mayoría de los pacientes o el amplio espectro y gravedad en quienes la presentan. Factores anatómicos, así como mutaciones del gene CFTR, medio ambiente, tipo de alimentación, genes modificadores y mecanismos inmunológicos han sido relacionados con la patogenia de la enfermedad hepática en FQ.⁴⁻⁷

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Una profunda colestasis, secundaria a obstrucción del conducto biliar común con bilis espesa puede ser la manifestación más temprana en FQ. La infiltración grasa del hígado provoca en ocasiones hepatomegalia masiva y distensión abdominal. La evidencia de cirrosis puede presentarse en cualquier momento de la vida aunque la edad de presentación mas frecuente ocurre en las primeras dos décadas de la vida.

El espectro de lesiones hepatobiliares es amplio en FQ, siendo lo mas relevante desde el punto de vista clínico, el desarrollo de obstrucción biliar y fibrosis periportal (Cuadro 10.1). El mecanismo patogénico ha sido atribuido a espesamiento focal de las secreciones biliares en los conductos biliares intrahepáticos,

lo que gradualmente conduce a fibrosis portal y finalmente cirrosis.

Los factores que contribuyen a la viscosidad anormal, disminución del flujo e incremento en la concentración de componentes del líquido biliar incluyen: un transporte alterado de Cl con aumento en la reabsorción de Na, dilución biliar en los conductos intrahepáticos, producción alterada de mucinas y otras proteínas protectoras por las glándulas submucosas e incremento en los ácidos biliares conjugados de glicina. La composición biliar alterada y la disminución de su flujo provocan obstrucción de los pequeños ductulos biliares con depósito de colágena en los espacios portales. El daño tóxico al hepatocito libera citocinas proinflamatorias, factores de crecimiento y productos derivados de la oxidación de lípidos, finalizando en reclutamiento y activación de mediadores hepáticos para sintetizar colágeno.⁸ Este proceso inicia focalmente, progresando hacia una cirrosis multilobular en el transcurso de años.⁹

Otras lesiones hepáticas en pacientes con FQ incluyen colestasis neonatal y esteatosis hepática. La primera ocurre generalmente acompañando al íleo meconial complicado y al uso de nutrición parenteral,¹⁰ está caracterizada por secreciones espesas eosinofílicas en los

Cuadro 10.1. Manifestaciones hepatobiliares

| Condición | Frecuencia aproximada (%) |
|---|---------------------------|
| Elevación asintomática de enzimas hepáticas | 10 a 35 |
| Colestasis neonatal | < 2 |
| Esteatosis hepática y esteatohepatitis | 20 a 60 |
| Cirrosis biliar focal | 11 a 70 |
| Cirrosis multilobular | 5 a 15 |
| Colestasis y colecistitis | 1 a 10 |
| Microvesícula | 30 |
| Colangitis esclerosante | < 1 |
| Estenosis del conducto biliar común | < 2 |
| Colangiocarcinoma | Raro |

ductos biliares portales. La esteatosis hepática está relacionada con desnutrición,¹¹ deficiencia de ácidos grasos esenciales¹² y otros factores dietéticos.¹³ La relación entre esteatosis y el desarrollo de fibrosis o cirrosis no ha sido bien documentada; sin embargo, hay estudios que demuestran esta progresión en diferentes escenarios clínicos.^{14,15}

Aunque es común encontrar alteradas las pruebas de función hepática en el paciente con FQ, éstas pueden o no tener significancia y ser el único indicador de enfermedad crónica hepática. El sangrado por várices esofágicas puede ser una presentación inicial de hipertensión portal y puede ocurrir aun en ausencia de cualquier otro signo de descompensación. Los signos de cirrosis biliar descompensada (ictericia, ascitis y encefalopatía) son formas de presentación poco características. En general, el cuadro clínico es consistente con una enfermedad hepática de progresión lenta.

La presencia de microvesícula en pacientes con FQ es relativamente frecuente y su patogenia es desconocida; sin embargo, la alta expresión de la proteína CFTR en la vesícula fetal, sugiere la posibilidad de una anomalía en el desarrollo.¹⁶

DIAGNÓSTICO

El primer paso en el manejo de la enfermedad hepática relacionada a FQ, es el reconocimiento de aquellos pacientes con alte-

raciones clínicas compatibles con afección hepática, debiendo ser valorados por un equipo multidisciplinario. En general la valoración del paciente debe incluir¹⁷ (Nivel IV, Grado C):

- Examen clínico en cada visita con exploración y medición cuidadosa de hígado y bazo, por palpación y percusión, estableciendo una comparación con las medidas para la edad.
- Pruebas de función hepática en forma anual, incluyendo gamma-glutamil transpeptidasa, GGT (sensibilidad de 52% y especificidad de 77%), transaminasas GO y GP (sensibilidad de 50% y especificidad de 74%), fosfatasa alcalina, proteínas totales, albúmina y bilirrubinas. Los resultados de cualquiera de estas pruebas no correlacionan con el grado de fibrosis hepática.
- Si cualquiera de los valores excede 1.5 veces el límite normal alto, el estudio debe repetirse a intervalos de tres a seis meses.
- Elevaciones mayores a tres a cinco veces el límite superior normal son indicativas de la presencia de enfermedad hepática significativa.
- Deberá excluirse cualquier otra causa de elevación de las transaminasas y bilirrubinas (citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, drogas o toxinas, virus de hepatitis B y C) (Cuadro 10.2).
- Deberán excluirse causas de elevación de la fosfatasa alcalina y GGT (cálculos, colecistitis, enfermedad ósea) (Cuadro 10.2).

Cuadro 10.2. Diagnóstico diferencial (excluida la colestasis neonatal)

- a) Hepatitis infecciosa (A, B, C, D, E, virus no A-E, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr; enterovirus, otros)
 - b) Enfermedad hepática metabólica (deficiencia de alfa I-antitripsina, enfermedad de Wilson, hemocromatosis, tirosinemia y otras)
 - c) Enfermedad hepática autoinmune (hepatitis autoinmune, colangitis esclerosante primaria)
 - d) Hepatopatía inducida por drogas o tóxicos
 - e) Congestión hepática
 - f) Anormalidades estructurales (quiste de colédoco, malformaciones del tracto biliar; fibrosis hepática congénita, enfermedad hepática poliquística)
- g) Cuando existe enfermedad hepática significativa, deberá completarse el estudio con ultrasonido hepatobiliar y endoscopia.
- h) La decisión de biopsia hepática debe ser establecida para cada caso en particular.

PRUEBAS DE FUNCIÓN HEPÁTICA

Los estudios de función hepática convencionales tienen una sensibilidad razonable pero pobre especificidad, ya que se alteran durante las infecciones, hipoxemia y con medicamentos, principalmente las transaminasas. De mayor especificidad son la fosfatasa alcalina y la GGT, particularmente cuando conservan valores tres a cuatro veces por encima del máximo normal durante varios meses.¹⁸ Sin embargo, muchos pacientes con cirrosis ya establecida pueden tener enzimas hepáticas normales.

ULTRASONIDO HEPÁTICO

Su disponibilidad y alta calidad de imagen permiten detectar enfermedad hepática tanto difusa como focalizada,¹⁹ esplenome-

galia, dilatación de la vena porta y colaterales, todos ellos importantes marcadores de hipertensión portal. El uso de estudios Doppler permite la detección de trombosis y medición de flujos.

RESONANCIA MAGNÉTICA

Se ha utilizado la resonancia magnética y la colangiopancreatografía con resonancia magnética para documentar enfermedad hepática en FQ.²⁰ Estas técnicas producen excelente definición del hígado cirrótico y de la circulación colateral asociada con hipertensión portal. Las imágenes obtenidas por la técnica de resonancia magnética con colangiopancreatografía permiten visualizar el árbol biliar y obstrucciones en el conducto biliar común. Mejorando la resolución pueden también definirse los conductos biliares intrahepáticos y las anomalías en su calibre, característica de la enfermedad hepática en FQ.²¹

MEDICINA NUCLEAR

Un método alternativo para valorar el árbol biliar consiste en el uso de derivados del ácido iminodiacético marcado con tecnecio-99.²² En presencia de cirrosis se ha demostrado un retardo en la captación y excreción del marcador en el hepatocito a nivel intra y extrahepático, lo cual representa una anomalía temprana en pacientes susceptibles a desarrollar cirrosis biliar. Las imágenes obtenidas por esta técnica permiten monitorear objetivamente el grado de alteración hepática y biliar, así como la respuesta al tratamiento.²³

TÉCNICAS INVASIVAS

Los cambios ductales intrahepáticos asociados con cirrosis hepática en FQ consisten en irregularidades en su calibre, causadas por zonas de estenosis y dilatación, similar a la colangitis esclerosante primaria. Estos cambios fueron descritos por colangiografía endoscópica contrastada²⁴ y son altamente específicos. Sin embargo, han caído en desuso debido a su invasividad y poca experiencia en población pediátrica.

BIOPSIA HEPÁTICA

La valoración histológica es fundamental para muchos padecimientos hepáticos. Sin embargo, la enfermedad hepática en FQ se caracteriza inicialmente por su naturaleza focal lo que podría ocasionar errores en la toma de la muestra. La biopsia guiada por ultrasonido reduce significativamente estos riesgos y podría representar una alternativa, aún cuando el diagnóstico histológico no modifica el manejo y sí conlleva riesgos, como sangrado o neumotórax.

Las actuales técnicas por imagen proporcionan suficiente información en la gran mayoría de los pacientes, por lo que la biopsia hepática puede ser reservada para aquellos casos en donde es necesario excluir otras causas de daño hepático¹⁷ (Nivel IV, Grado C). La biopsia hepática está contraindicada cuando la coagulopatía no puede ser corregida o si la cuenta plaquetaria es menor a 60 000/mm³. En estos casos puede realizarse biopsia hepática transyugular.

RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA

Una vez que la enfermedad hepática ha sido documentada por la presencia de hepatomegalia y/o hepatoesplenomegalia, enzimas hepáticas persistentemente anormales, biopsia hepática o anomalías en los estudios de imagen, es necesario determinar la causa de estas anomalías y establecer un diagnóstico diferencial. En FQ generalmente se establece una secuencia que inicia con esteatosis, congestión hepática o colestasis, cirrosis biliar focal y finalmente cirrosis multilobular, determinando el manejo para cada una de ellas.

El tratamiento de la enfermedad hepatobiliar en FQ debe ser multidisciplinario, incluyendo el manejo médico de la colestasis o del proceso fibrótico, de la presencia de esteatosis o hepatopatía congestiva; manejo nutricional y de las complicaciones por hipertensión portal, así como el manejo de la insuficiencia hepática.

ESTEATOSIS HEPÁTICA

Aunque la causa de esteatosis es desconocida en la mayoría de los pacientes, se ha asociado a deficiencia de ácidos grasos esenciales, carnitina o colina. El manejo médico debe enfocarse inicialmente a mejorar el estado nutricional del paciente incluyendo¹⁷ (Grado B):

- a) Evaluación nutricional periódica.
- b) Dosis adecuada de enzimas pancreáticas suplementarias.
- c) Optimizar la ingesta calórica, carbohidratos, grasas, ácidos grasos esenciales y proteínas.
- d) Suplementación de vitaminas liposolubles.
- e) Cuantificar periódicamente las pérdidas de grasa en materia fecal (coeficiente de absorción de grasas).

Aunque inicialmente la esteatosis hepática había sido relacionada con desnutrición, también ha sido documentada en pacientes con un estado nutricional adecuado. En este caso es importante descartar otras causas relacionadas con daño hepático.

CONGESTIÓN HEPÁTICA

Puede evolucionar a la llamada “cirrosis cardíaca” o presentarse conjuntamente con otras lesiones hepáticas relacionadas con cirrosis. Existe elevación moderada de las transaminasas (menos de dos a tres veces el límite normal alto), la bilirrubina puede o no encontrarse ligeramente elevada y el tiempo de protrombina alargado.²⁵ En estos casos, el ultrasonido Doppler está indicado para descartar trombosis hepática o de vena cava; en casos dudosos debe realizarse angiografía. La indicación de biopsia hepática debe ser considerada individualmente y evaluando el riesgo-beneficio. El tratamiento se debe enfocar en mejorar la función cardiopulmonar y evitar el daño isquémico hepático, administración de antioxidantes y beta-carotenos.

COLESTASIS/FIBROSIS/CIRROSIS

Estas lesiones son parte de un proceso progresivo que puede ocurrir en un periodo

variable, por lo tanto comparten algunos aspectos del tratamiento. El objetivo de la terapia debe estar encaminado a minimizar el daño hepático y la progresión a la cirrosis, prevenir complicaciones propias de la colestasis y el manejo de la hipertensión portal. Actualmente no hay una terapia que prevenga o altere el curso progresivo hacia la cirrosis en FQ. El tratamiento con ácido ursodesoxicólico (UDCA) mejora los índices bioquímicos, el prurito y el flujo biliar.²³ Existe evidencia que demuestra que el UDCA reduce la reacción inflamatoria alrededor de los conductos intrahepáticos, tiene un efecto estimulante en la secreción biliar por un aumento en el número y actividad de proteínas transportadoras en la membrana apical celular.^{26,27} El UDCA es capaz de desplazar ácidos biliares hidrofóbicos tóxicos que se acumulan en el hígado colestásico y tener efecto citoprotector.

Diversos estudios han demostrado que el UDCA reduce los niveles de enzimas hepáticas (transaminasas GO, GP y GGT) a dosis de 15 mg/kg/día durante un periodo de tres a 12 meses.^{28,29} Datos combinados de tres estudios realizados en adultos con cirrosis biliar primaria, demostraron que la terapia con UDCA retardó significativamente la progresión de la enfermedad hepática colestásica, mejorando la supervivencia libre de trasplante y una reducción en 30% de la mortalidad por complicaciones hepatobiliares.³⁰

Independientemente de la falta de evidencia concluyente, se justifica el uso de UDCA para el tratamiento de pacientes con colestasis/fibrosis/cirrosis a dosis de 20 mg/kg/día, dividido en dos dosis. No existe actualmente justificación para su uso profiláctico o en pacientes sin evidencia de disfunción hepática o fibrosis portal.

El paciente con FQ tiene deficiencia de taurina como resultado de una malabsorción de sales biliares. Sin embargo, su uso como terapia adjunta no ha demostrado cambios significativos en las enzimas hepáticas y excreción fecal de grasa.³¹

Todos los pacientes deben recibir inmunización contra el virus de hepatitis A y B, a menos que exista el antecedente de infección previa.

COLELITIASIS

La colelitiasis en FQ no es resultado de la terapia con UDCA.³² En presencia de cálculos biliares, síntomas clínicos de disfunción vesicular, dolor y alteración persistente de las enzimas hepáticas, debe realizarse una laparotomía exploradora y colecistectomía, a menos que exista enfermedad hepática terminal. Durante cualquier procedimiento de colecistectomía en un paciente con FQ, siempre debe realizarse biopsia hepática.¹⁷

TERAPIA NUTRICIONAL

Parte esencial del manejo de la enfermedad hepática en FQ consiste en mantener un estado nutricional adecuado y prevenir las deficiencias más que rehabilitar,³³ por lo que los siguientes puntos deben ser tomados en consideración¹⁷ (Nivel IV, Grado C):

- a) Los pacientes con colestasis deben recibir triglicéridos de cadena media en la dieta para mejorar la absorción intestinal de lípidos.
- b) La ingesta de proteína no debe restringirse a menos que exista una falla hepática descompensada o encefalopatía.
- c) La ingesta calórica debe ser de 20 a 40% mayor de las recomendaciones para la edad y género, de acuerdo al grado de malabsorción de grasa y las necesidades de oxígeno.
- d) Determinar los niveles séricos de vitaminas liposolubles (A, D y E, principalmente) cada seis a 12 meses.
- e) Administración de suplementos vitamínicos en forma hidrosoluble con los alimentos y dosis adecuadas de enzimas pancreáticas.
- f) Tiempo de protrombina cada seis a 12 meses para valoración indirecta de los niveles de vitamina K.
- g) Administrar vitamina K dos o más veces por semana a dosis de 2.5 mg en niños y 10 mg en adolescentes y adultos.
- h) Cualquier cambio en la dosis de suplementos enzimáticos debe ser controlado por laboratorio en uno a dos meses.
- i) Evitar medicamentos hepatotóxicos y limitar el consumo de alcohol.

MANEJO DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL

El desarrollo de hipertensión portal es una complicación predecible de cirrosis, aunque la magnitud de los síntomas varía dependiendo del desarrollo y extensión de la circulación colateral intraabdominal.

VÁRICES ESOFÁGICAS

Pueden ocasionar hemorragia gastrointestinal alta o permanecer asintomáticas. Si se presenta sangrado, éste debe ser manejado de manera habitual con sonda nasogástrica y lavado, acceso intravenoso, transfusión, corrección de la coagulopatía o trombocitopenia, octeótride o vasopresina y bloqueadores H₂ (Cuadro 10.3). Una vez estabilizado el paciente, realizar endoscopia para identificar el sitio de sangrado y si éste persiste realizar escleroterapia, la cual podrá ser seriada de acuerdo a las condiciones de cada paciente hasta su erradicación¹⁷ (Nivel IV, Grado C).

GASTROPATÍA PORTAL HIPERTENSIVA

Su tratamiento requiere del uso de inhibidores del ácido gástrico, sucralfato y posiblemente beta-bloqueadores¹⁷ (Nivel IV, Grado C).

VÁRICES GÁSTRICAS SANGRANTES

Si las medidas conservadoras para su manejo fallan, será necesaria la colocación de un cortocircuito portosistémico intrahepático transyugular o bien mediante abordaje quirúrgico abdominal, un cortocircuito esplenorenal o portocava. Deben utilizarse beta-bloqueadores para prevenir nuevos sangrados, siempre con precaución en pacientes con vía aérea reactiva. La colocación de cortocircuitos, hace más complicado el procedimiento del trasplante¹⁷ (Nivel IV, Grado C).

La terapia crónica con beta-bloqueadores ha demostrado utilidad en prevenir hasta en 10% el riesgo de sangrado en adultos con cirrosis.³⁴ No hay estudios controlados con beta-bloqueadores en niños con várices esofágicas no sangrantes, de modo que su valor

Cuadro 10.3. Medicamentos utilizados en el tratamiento de la enfermedad hepática

| Medicamento | Indicación | Dosis | Toxicidad |
|------------------------|--|---------------------------------|-----------------------------------|
| Ácido ursodesoxicólico | Colestasis Prurito Hipercolesterolemia | 15-20 mg/kg/día | Incremento del prurito |
| Rifampicina | Prurito | 10 mg/kg/día | Supresión medular Hepatotóxico |
| Octeótride | Sangrado várices | 30 µg/m ² /h IV | Hiperglucemia |
| Vasopresina | Sangrado várices | 0.1-0.3 U/min IV | Hipertensión Hiponatremia |
| Propranolol | Profilaxis sangrado | 2 mg/kg/día | Broncospasmo |
| Espironolactona | Ascitis | 3-5 mg/kg/día | Ginecomastia Hipertotasemia |
| Furosemide | Ascitis | 1-2 mg/kg/día | Hiponatremia Hipopotasemia |
| Lactulosa | Encefalopatía | 1 mL/kg/dosis c/4-8 h | Diarrea Hipopotasemia |
| Neomicina | Encefalopatía | 2-4 g/m ² en 4 dosis | Nefrotóxica |

como tratamiento profiláctico es desconocido. Teóricamente este tratamiento no funcionaría en niños con hipertensión portal, ya que a esta edad potencialmente desarrollan más colaterales abdominales; además, el niño depende más de un incremento en el ritmo cardíaco para mantener la presión arterial durante la hipovolemia y finalmente, el tratamiento debe ser administrado de por vida, lo cual incrementa el riesgo de efectos secundarios. En conclusión, los beta-bloqueadores deberán ser utilizados en el paciente que ha presentado un sangrado grave o crónico como terapia adjunta para prevenir nuevos episodios de hemorragia.³⁵

ASCITIS

En forma secuencial su manejo requiere: a) restricción cuidadosa de sal, b) diuréticos, inicialmente espirolactona para posteriormente agregar furosemide, c) cortocircuito transyugular portosistémico intrahepático en casos graves o sin respuesta al tratamiento médico¹⁷ (Nivel IV, Grado C).

ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA

Debe ser tratada mediante restricción de proteínas en la dieta, lactulosa y neomicina oral, medidas para prevenir sangrados así como constipación. Considerar trasplante hepático. La peritonitis bacteriana espontánea debe manejarse con antibióticos sistémicos una vez que se han obtenido cultivos hemáticos y del líquido peritoneal¹⁷ (Nivel IV, Grado C).

MANEJO DE LA FALLA HEPÁTICA

La falla hepática es rara en pacientes con FQ y generalmente se presenta cuando existe un control deficiente. En estas circunstancias el paciente debe ser considerado para trasplante hepático, particularmente si la función respiratoria está relativamente conservada.

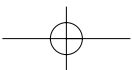
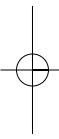
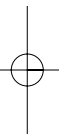
La intervención temprana en la enfermedad hepática será posible cuando mejoren las técnicas para detectar tempranamente la enfermedad y predecir qué pacientes desarrollarán enfermedad grave. Es necesario

validar nuevas técnicas diagnósticas clínicas, con biomarcadores y de imagen, que permitan desarrollar nuevas terapias para mejorar el flujo biliar que prevengan las lesiones hepáticas y el desarrollo de cirrosis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cohn JA, Strong TV, Picciotto MR, y col. Localization of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in human bile duct epithelial cells. *Gastroenterology*. 1993; 105: 1857-64.
2. Grubman SA, Fang SL, Mulberg AE, y col. Correction of the cystic fibrosis defect by gene complementation in human intrahepatic biliary epithelial cells lines. *Gastroenterology*. 1995; 108: 584-92.
3. Duthie A, Doherty DG, Donaldson PT, y col. The major histocompatibility complex influences the development of chronic liver disease in male children and young adults with cystic fibrosis. *J. Hepatol*. 1995; 23: 532-7.
4. Duthie A, Doherty DG, Williams C, Scott-Jupp R, Warner JO, Tanner MS, Williamson R, Mowat AP. Genotype analysis for delta F508, G551D and R553X mutations in children and young adults with cystic fibrosis with and without chronic liver disease. *Hepatology*. 1992; 15: 660-4.
5. Salvatore F, Scudeiro O, Castalso G. Genotype-phenotype correlation in cystic fibrosis. The role of modifier genes. *Am J Med Genet*. 2002; 111: 88-95.
6. Gaskin KJ, Waters DL, Howman-Giles R, de Silva M, Earl JW, Martin HC, Kan AE, Brown JM, Dorney SF. Liver disease and common-bile-duct stenosis in cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1988; 318: 340-6.
7. Mieli-Vergani G, Psacharopoulos HT, Nicholson AM, Eddleston AL, Mowat AP, Williams R. Immune responses to liver membrane antigens in patients with cystic fibrosis and liver disease. *Arch Dis Child*. 1980; 55: 696-701.
8. Rosser BG, Gores GJ. Liver cell necrosis: Cellular mechanisms and clinical implications. *Gastroenterology*. 1995; 108: 252-75.
9. Sinaasappel M. Hepatobiliary pathology in patients with cystic fibrosis. *Acta Paediatr Scand*. 1989; Suppl 363: 45-51.
10. Lykavieris P, Bernard O, Hadchouel M. Neonatal cholestasis as the presenting feature in cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 1996; 75: 67-70.
11. Wilroy RS, Crawford SE, Johnson WW. Cystic fibrosis with extensive fat replacement of the liver. *J Pediatr*. 1966; 68: 67-73.

12. Strandvik B, Lultcrantz R. Liver function and morphology during long-term fatty acid supplementation in cystic fibrosis. *Liver*. 1994; 14: 32-6.
13. Treem WR, Stanley CA. Massive hepatomegaly, steatosis and secondary plasma carnitine deficiency in an infant with cystic fibrosis. *Pediatrics*. 1989; 83: 993-7.
14. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neushwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: An expanded clinical entity. *Gastroenterology*. 1994; 107: 1103-9.
15. Linugasa A, Tsunamoto K, Furukawa N, Sawada T, Kusunoki T, Shimada N. Fatty liver and its fibrous changes found in simple obesity of children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1984; 3: 408-14.
16. Tizzano EF, Chitayat D, Buchwald M. Cell-specific localization of CFTR mRNA shows developmentally regulated expression in human fetal tissues. *Hum Mol Genet*. 1993; 2: 219-24.
17. Consensus document recommendations for management of liver and biliary tract disease in cystic fibrosis. Consensus Conferences Cystic Fibrosis Foundation. Vol IX. Section I. January 1999.
18. Lenaerts C, Lapiere C, Patriquin H, Bureau N, Lepage G, Harel F, y col. Surveillance for cystic fibrosis-associated hepatobiliary disease: Early ultrasound changes and predisposing factors. *J Pediatr*. 2003; 143: 343-50.
19. McHugo JM, McKeown C, Brown MT, Weller P, Shah KJ. Ultrasound findings in children with cystic fibrosis. *Br J Radiol*. 1987; 60: 137-41.
20. King LJ, Scurr ED, Murugan N, Williams SG, Westaby D, Healy JC. Hepatobiliary and pancreatic manifestations of cystic fibrosis: MR imaging appearances. *Radiographics*. 2000; 20: 767-77.
21. Durieau I, Pellt O, Simonot L, Durupt S, Bellon G, Durand DV, Minth VA. Sclerosing cholangitis in adults with cystic fibrosis: A magnetic resonance cholangiographic prospective study. *J Hepatol*. 1999; 30: 1052-6.
22. Krishnamurthy S, Krishnamurthy GT. Technetium-99m-iminodiacetic acid organic anions: Review of biokinetics and clinical application in hepatology. *Hepatology*. 1989; 9: 139-53.
23. Colombo C, Castellani MR, Belistreri WF, Seregni E, Assaiso ML, Giunta A. Scintigraphic documentation of an improvement in hepatobiliary excretory function after treatment with ursodeoxycholic acid in patients with cystic fibrosis and associated liver disease. *Hepatology*. 1992; 15: 677-84.
24. O'Brien S, Keogan M, Casey M, Duffy G, McErlean D, Fitzgerald MX, Hegarty JE. Biliary complications of cystic fibrosis. *Gut*. 1992; 33: 387-91.
25. Otani YS, Ziegler JW, Sokol RJ, Horgan JG, Sondheimer HM, Narkewicz MR. Hepatic function after the Fontan procedure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1996; 23: 351.
26. Poupon RE, Balkau B, Eschwede E. A multicenter, controlled trial of ursodiol for the treatment of primary biliary cirrhosis. UDCA-PBC study group. *N Engl J Med*. 1991; 324: 1548-54.
27. Fickert P, Zollner G, Fuchsbieler A, Stumptner C, Pojer C, Zenz R, Lammert F, y col. Effects of ursodeoxycholic and cholic acid feeding on hepatocellular trans-expression in mouse liver. *Gastroenterology* 2001; 121: 170-83.
28. Heuman DM. Hepatoprotective properties of ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology*. 1993; 104: 1865-70.
29. Lepage G, Paradis K, Lacaille F, Senechal L, Ronco N, Champagne J, y col. Ursodeoxycholic acid improves the hepatic metabolism of essential fatty acids and retinol in children with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 1997; 130: 52-8.
30. Poupon RE, Lindor KD, Cauch-Dudek K, Dickinson ER, Poupon R, Heathcote EJ. Combined analysis of randomized controlled trials of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*. 1997; 113: 884-90.
31. Colombo C, Battezzati PM. Ursodeoxycholic acid for liver disease associated with cystic fibrosis: a double-blind multicenter trial. *Hepatology*. 1996; 23: 1484-90.
32. Colombo C, Bertolini E, Assaiso ML, Bettinardi N, Glunza A, Podda M. Failure of ursodeoxycholic acid to dissolve radiolucent gallstones in patients with cytic fibrosis. *Acta Pediatr*. 1993; 82: 562-5.
33. Ramsey BW, Farrell P, Pencharz PB. Nutritional assessment and management in cystic fibrosis: a consensus report. *Am J Clin Nutr*. 1992; 55: 108-16.
34. Hayes PC, Davis JM, Lewis JA, Boucher IA. Meta-analysis of value of propranolol in prevention of variceal hemorrhage. *Lancet*. 1990; 336: 153-6.
35. Bernard B, Lebrec D, Mathurin P, Opolon P, Poynard T. Beta-adrenergic antagonists in the prevention of gastrointestinal rebleeding in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *Hepatology*. 1997; 25: 63-70.



CAPÍTULO 11

DIABETES MELLITUS RELACIONADA A FIBROSIS QUÍSTICA

La prevalencia de diabetes mellitus relacionada a fibrosis quística (DRFQ) aumenta en proporción directa al aumento en la supervivencia. En países desarrollados, 5 a 6% de los pacientes con fibrosis quística (FQ) tiene diabetes asociada, presentándose en menos de 1% de los pacientes menores de 10 años y en más de 15% de los mayores de 35 años.¹ La DRFQ se ha asociado con mutaciones del gen CFTR; de esta forma, 20% de los pacientes con mutaciones pertenecientes a las clases funcionales I, II y III desarrollarán DRFQ, en contraste con solamente 1.5% de los pacientes con clases funcionales IV y V.²

La DRFQ comparte características clínicas de la diabetes tipo I y también de la tipo II; sin embargo, es considerada una entidad clínica separada de ambas. La causa primaria de la diabetes es la deficiencia de insulina, aunque el metabolismo de la glucosa es fuertemente influenciado por factores únicos en el paciente con FQ, incluyendo desnutrición, infección aguda y crónica, un gasto energético elevado, deficiencia de glucagón, malabsorción, tránsito intestinal anormal y disfunción hepática. Estos factores son dinámicos, por lo que la tolerancia a la glucosa puede ser cambiante durante la vida del paciente.

DESCRIPCIÓN Y FISIOPATOLOGÍA

Entender la naturaleza de la DRFQ es crítica para el paciente con FQ, ya que su diagnóstico implica una mayor falla nutricional, peor función respiratoria y mayor riesgo de muerte.^{3,4} Se desarrolla en pacientes con FQ

como consecuencia de la insuficiencia pancreática, donde la proteína disfuncional del gen CFTR produce secreciones espesas que causan un daño obstructivo del páncreas. La patogenia básica se relaciona con fibrosis progresiva e infiltración grasa del páncreas exocrino, resultando en destrucción de la arquitectura de los islotes con pérdida de las células de secreción endocrina: insulina producida por las células beta, glucagón producido por las células alfa y polipéptido pancreático.⁵ Sin embargo, la correlación entre el grado de destrucción de las células beta y el desarrollo de diabetes es pobre.

La edad de presentación más frecuente de la DRFQ es entre los 18 y 21 años con ligero predominio en el sexo femenino,^{6,7} siendo más común en pacientes homocigotos para la mutación delta F508.⁶ Los pacientes con DRFQ carecen de marcadores séricos inmunológicos o perfiles HLA-DR, típicos de la diabetes tipos I y II.⁸⁻¹⁰

Las complicaciones microvasculares de la DRFQ son similares a las del paciente diabético sin FQ, predominando la retinopatía y la neuropatía. El riesgo de complicaciones macrovasculares no parece ser significativo y los niveles de colesterol y triglicéridos no están elevados en la mayoría de los pacientes.

La deficiencia de insulina es la característica principal de la DRFQ, presentándose una falla o retardo en la primera fase de su secreción, en respuesta a la administración de glucosa u otros agentes estimulantes;¹¹ las secreciones de glucagón y polipéptido pancreático están disminuidas, mientras que los niveles de somatostatina pueden estar elevados.¹²

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA DRFQ

Los términos tipo I y tipo II no son apropiados para describir a un paciente con DRFQ. La reciente clasificación de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) coloca a la DRFQ en la categoría de “Otro tipo de enfermedad específica del páncreas exocrino”.¹³ Se reconocen cuatro categorías de prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) en FQ, basadas en los resultados con 1.75 g/kg de glucosa oral (máxima dosis de glucosa de 75 g) (Cuadro 11.1):

- Tolerancia normal a la glucosa (TNG).
- Tolerancia disminuida a la glucosa (TDG).
- DRFQ sin hiperglucemia en ayunas.
- DRFQ con hiperglucemia en ayunas.

Tanto la DRFQ sin hiperglucemia en ayunas como la DRFQ con hiperglucemia en ayunas representan diabetes en el paciente con FQ. Sin embargo, no se recomienda realizar de rutina la PTOG en aquellos casos de DRFQ sin hiperglucemia en ayunas, excepto en determinadas situaciones tales como el paciente sintomático, o en el contexto de protocolos de investigación. La categoría DRFQ sin hiperglucemia en ayunas se ha conocido en la literatura como curva diabética de tolerancia oral a la glucosa. Estas categorías difieren de las guías de la ADA solamente en que la diabetes está subdividida en dos categorías basadas en la presencia o ausencia de hiperglucemia en ayunas. En la diabetes tipo II, esta diferencia no se considera importante ya que ambas categorías definen al mismo tipo de población y el mismo riesgo de

complicaciones metabólicas, lo cual no es aplicable al paciente con FQ¹⁴ (Nivel IV, Grado C).

Además de los resultados en la PTOG, los criterios aceptados para el diagnóstico de DRFQ incluyen (Fig. 11.1):

- Glucemia en ayunas mayor de 126 mg/dL (7.0 mmol/L) en dos o más ocasiones.
- Glucemia en ayunas mayor de 126 mg/dL (7.0 mmol/L) más un nivel aislado de glucosa en sangre igual o mayor de 200 mg/dL (11.1 mmol/L) (en cualquier momento del día o último alimento consumido).
- Un nivel aislado de glucosa igual o mayor a 200 mg/dL (11.1 mmol/L) en dos o más ocasiones, acompañado de síntomas.

Los síntomas potenciales de diabetes incluyen polidipsia, poliuria, pérdida de peso o incapacidad para ganar peso independientemente de una intervención nutricional agresiva, pobre crecimiento o retardo en la pubertad y finalmente un deterioro crónico inexplicable de la función pulmonar.

La DRFQ con o sin hiperglucemia en ayunas puede ser crónica o intermitente. Los pacientes con DRFQ intermitente, requieren de terapia con insulina para control de la hiperglucemia en ayunas solamente cuando están sometidos a estrés, durante los procesos infecciosos, cuando se inicia terapia nutricional agresiva (alimentación nocturna por gastrostomía de alto contenido calórico), o si se requiere del uso de esteroides para el tratamiento de la enfermedad pulmonar. Los niveles de glucosa en sangre se normalizan durante los periodos libres de estrés en los pacientes con diabetes intermitente.

Cuadro 11.1. Categorías de tolerancia oral a la glucosa en la FQ

| Categoría | Glucosa-ayunas mg/dL (mmol/L) | Glucosa-2 horas mg/dL (mmol/L) |
|------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| Tolerancia normal a la glucosa | < 126 (7.0) | < 140 (7.8) |
| Tolerancia disminuida a la glucosa | < 126 (7.0) | 140-199 (7.8-11.1) |
| DRFQ sin hiperglucemia-ayuno | < 126 (7.0) | ≥ 200 (11.1) |
| DRFQ con hiperglucemia-ayuno | ≥ 126 (7.0) | PTGO no necesaria |

Para realizar la prueba de tolerancia a la glucosa se administran 1.75 g/kg de peso (máximo 75 g) de glucosa oral. Debe medirse glucosa en ayunas y el pico a las dos horas. El paciente debe haber consumido al menos 150 g por día de carbohidratos durante los tres días previos al estudio (600 kcal).

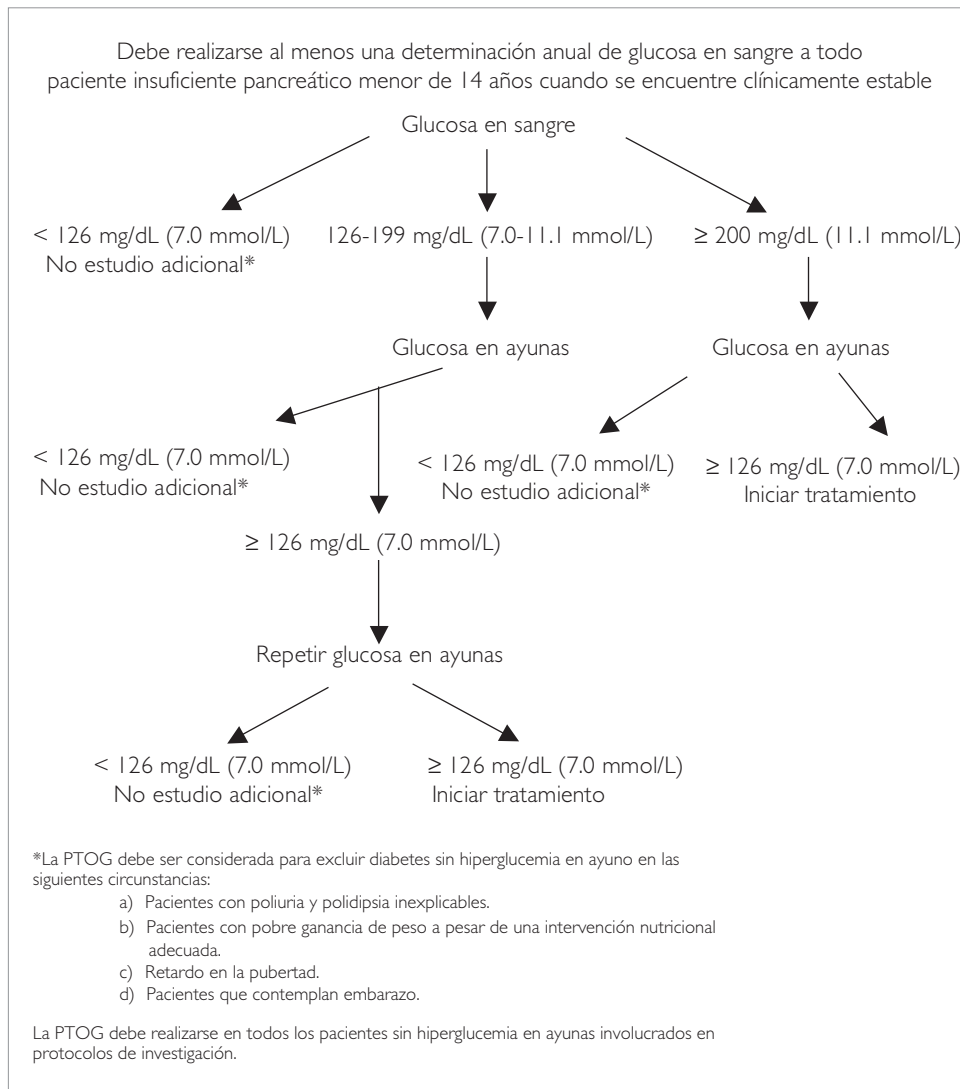


Figura 11.1. Algoritmo para el diagnóstico de DRFQ en el paciente externo.

CRITERIOS DE SCREENING

NIVELES DE GLUCOSA EN AYUNAS

La ADA recomienda medir los niveles de glucosa en ayunas para sospecha de diabetes, considerando valores normales los menores de 126 mg/dL (7.0 mmol/L).¹³ Los niveles de glucosa se miden anualmente de manera rutinaria en el paciente con FQ; si estos niveles

son menores de 126 mg/dL (7.0 mmol/L), no es necesario tomar ninguna acción adicional, a menos que el paciente tenga síntomas de DRFQ. Una prueba de glucosa en ayunas debe ser realizada en todos los pacientes con niveles aislados de glucosa iguales o mayores de 126 mg/dL (7.0 mmol/L). Un resultado de glucosa en ayunas igual o mayor de 126 mg/dL (7.0 mmol/L) es diagnóstico de DRFQ cuando se confirma con un segundo estudio o si se registra

conjuntamente con un nivel aislado de glucosa en sangre aislado mayor de 200 mg/dL (11.1 mmol/L) (Fig.11.1).

PRUEBA DE TOLERANCIA ORAL A LA GLUCOSA

Aunque la ADA no recomienda la realización rutinaria de la PTOG tanto por su costo como por su poca reproducibilidad,¹³ ésta es, sin embargo, el método más sensible actualmente disponible para diagnóstico de diabetes sin hiperglucemia en ayunas.

No se justifica la realización rutinaria de la PTOG en todos los pacientes con FQ; sin embargo, deberá ser considerada para el diagnóstico de DRFQ sin hiperglucemia en ayunas bajo las siguientes circunstancias de riesgo (Grado C):

- a) Poliuria o polidipsia sin causa explicable.
- b) Falla para ganar o mantener peso a pesar de la intervención nutricional.
- c) Pobre velocidad de crecimiento.
- d) Retraso en la pubertad.
- e) Descenso crónico de la función respiratoria sin causa explicable.

Debido a que la clasificación uniforme es crítica para la interpretación de datos y análisis pronósticos, la PTOG debe ser realizada para definir las categorías de tolerancia a la glucosa en ayunas normales involucrados en protocolos de investigación.¹⁴

OTROS ESTUDIOS

La hemoglobina glucosilada (Hb_{A1c}) no debe ser utilizada como prueba de tamizaje para DRFQ¹⁴ (Nivel IV, Grado C). Esta prueba es comúnmente utilizada para controlar los pacientes con diabetes establecida, ya que cuando está elevada, indica pobre control de la glucemia.

Los síntomas clínicos clásicos de diabetes no son suficientemente sensibles para utilizarse como diagnóstico en FQ. El inicio de la DRFQ es generalmente insidioso y los síntomas pueden aparecer tardíamente en el curso de la enfermedad¹⁴ (Nivel 4, Grado C).

Cifras repetidas de glucosa iguales o mayores de 200 mg/dL (11.1 mmol/L) son altamente sospechosas de diabetes, lo que justifica la determinación de glucosa en ayunas. Niveles normales de glucosa en estudios aislados, no excluyen el diagnóstico de DRFQ¹⁴ (Nivel IV, Grado C).

La DRFQ es rara en niños menores de 10 años. En este caso, los anticuerpos antiisletos y anti-GAD son útiles para diferenciar la DRFQ de la diabetes tipo I.

MANEJO DEL PACIENTE EXTERNO CON DRFQ E HIPERGLUCEMIA EN AYUNAS

MANEJO EN EL CONSULTORIO

El paciente con DRFQ debe ser evaluado al menos cada cuatro meses por un equipo multidisciplinario compuesto al menos de médico endocrinólogo, neumólogo, enfermera, nutricionista y psicólogo para lograr los siguientes objetivos¹⁴ (Nivel IV, Grado C):

1. Mantener un estado nutricional óptimo, incluyendo crecimiento y desarrollo.
2. Control de la hiperglucemia para reducir las complicaciones agudas y crónicas de la enfermedad.
3. Evitar hipoglucemias graves.
4. Promover una adaptación óptima desde el punto de vista psicológico, social y emocional a vivir con diabetes.
5. Llevar al tratamiento tan flexible como sea posible al estilo de vida de cada paciente.

CONTROL RUTINARIO DE LOS NIVELES DE GLUCOSA

Todos los pacientes deben controlar sus niveles de glucosa en casa por lo menos en cuatro ocasiones al día para adecuar las dosis de insulina. Al menos una vez al mes, el paciente deberá determinar su nivel de glucosa a las 3 am, para excluir hipoglucemia nocturna no detectada. El paciente debe ser educado para reconocer los niveles adecuados de glucosa pre y posprandial, así como para adecuar la dosis de insulina conforme a la dieta y actividad física. El objetivo deberá ser el

de mantener niveles de glucosa entre 80 a 120 mg/dL (4.4 a 6.7 mmol/L) antes de los alimentos y 100 a 140 mg/dL (5.6 a 7.8 mmol/L) al acostarse.^{13,14} La medición de los niveles de glucosa dos horas después de los alimentos puede ser útil y los valores deben mantenerse por debajo de los 200 mg/dL (11.1 mmol/L). Una elevación inexplicable de los niveles de glucosa puede indicar infección y la necesidad de evaluación por el grupo de neumología.

INSULINA VERSUS AGENTES ORALES

El manejo estándar del paciente con DRFQ es la insulina, la cual deberá utilizarse de manera individualizada para las necesidades de cada paciente y conforme a su estilo de vida, hábitos dietéticos y actividad física. Los tipos de insulina también deberán adecuarse al paciente de manera individualizada; en general es aconsejable que el paciente aprenda a manejar sus dosis en base a la cantidad de carbohidratos que planea consumir en cada alimento. Los pacientes que reciben alimentación nocturna por sonda, generalmente se manejan con una combinación de insulina regular y NPH antes de iniciarla, con el objeto de mantener niveles de glucosa menores a 200 mg/dL (11.1 mmol/L). Para pacientes que reciben alimentación parenteral, la insulina puede ser agregada a la solución¹⁴ (Nivel IV, Grado C).

Existe poca información en cuanto al uso de hipoglucemiantes orales en la DRFQ, dirigidos tanto a aumentar la secreción de insulina, como a mejorar su sensibilidad, lo cual aunado a sus efectos colaterales, metabolismo y eliminación no resultan adecuados para el tratamiento de estos pacientes.

EJERCICIO

Es importante para todo paciente con DRFQ ya que mejora la sensibilidad a la insulina y tiene efectos importantes sobre la función respiratoria y el bienestar general del paciente.

TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES AGUDAS

La cetoacidosis es rara en DRFQ, debido tal vez a la deficiencia de glucagón o a una secreción

suficiente de insulina endógena como para evitar la cetoacidosis. Deben cuantificarse cetonas urinarias al diagnóstico y durante las hospitalizaciones por alguna enfermedad aguda. Si las cetonas son positivas, deberá considerarse el diagnóstico de diabetes tipo I; en este caso la determinación de anticuerpos antiisloté y descarboxilasa del ácido glutámico pueden ser útiles para diferenciar ambos padecimientos.

Los pacientes con FQ no son capaces de montar una respuesta al glucagón en caso de hipoglucemia, pero generalmente son capaces de compensar la deficiencia de glucagón con una exuberante respuesta a catecolaminas.¹⁵

ANTICIPAR COMPLICACIONES (GRADO C)

- Medición de la presión arterial en cada visita.
- Examen de fondo de ojo anualmente.
- Hemoglobina-A1c cada cuatro meses, manteniendo valores menores de 7% en adultos y menores de 8% en adolescentes.
- Anualmente: microalbuminuria en orina de 24 horas, relación albúmina/creatinina y aclaramiento de creatinina.
- Perfil de lípidos anual.

La microalbuminuria se considera precursora de la nefropatía; es definida como un nivel de albúmina en orina de 30 a 300 mg/24 horas (30 a 300 µg/mg creatinina);¹³ el riesgo de nefropatía se presenta cuando el nivel de albúmina es mayor de 300 mg/24 horas. El manejo de la hipertensión arterial, balance electrolítico y necesidades nutricionales, requiere de personal experimentado.

MANEJO NUTRICIONAL DE LA DRFQ

La terapia nutricional es un componente integral en el manejo del paciente con DRFQ. La desnutrición se asocia a retardo en el crecimiento y en la pubertad, mayor deterioro en la función respiratoria y muerte temprana. El reto para el grupo de especialistas es combinar los principios nutricionales de estos dos padecimientos para alcanzar un estado nutricional óptimo, mediante una ingesta calórica suficiente y normalizar los niveles de glucosa.

Entre las estrategias de manejo para el paciente con DRFQ y que difieren de las recomendadas por la ADA están (Grado C):

- a) Se requiere de una alta ingesta calórica; la restricción de calorías no es un método recomendable para mantener el control de la glucemia.
- b) Se recomienda una alta ingesta de grasa (40% del total de calorías) para asegurar una alta ingesta calórica. La enfermedad macrovascular no representa un problema en el paciente con DRFQ.
- c) No se recomienda reducir las proteínas en la nefropatía diabética debido al potencial riesgo de desnutrición.
- d) No debe indicarse restricción de sal.
- e) Las frecuentes infecciones intercurrentes requieren de un ajuste constante en el plan de alimentación.

PLAN INDIVIDUAL DE ALIMENTACIÓN

Las necesidades energéticas son considerablemente más altas en FQ que en la población general y la falla para mantener un peso normal se asocia a una pobre supervivencia.¹⁶ Por esta razón, la restricción calórica nunca debe ser apropiada para lograr el control de la glucemia. En general un índice de masa corporal de 20 a 25 kg/m² debe ser considerado como normal.

Carbohidratos

En general la ingesta de carbohidratos debe corresponder a 45% del total de calorías,¹⁷ haciendo énfasis en la cantidad total más que en la fuente de los mismos.^{18,19} La distribución de carbohidratos en la dieta deberá individualizarse tomando en consideración las dosis de insulina que utiliza el paciente. Una dosis fija requerirá de cantidades fijas por alimento, mientras que cuando el paciente utiliza insulina rápida, existe mayor flexibilidad en la cantidad de carbohidratos ingeridos.

No existen recomendaciones especiales en cuanto al consumo de fibra.

Los sustitutos del azúcar pueden ser utilizados; sin embargo, es necesario mencionar que carecen de valor nutricional por lo

que no deben incluirse en el cálculo de la ingesta calórica. Están aprobados por la FDA el aspartame, acesulfame K y sacarina.¹⁴

Proteína

La ADA recomienda que 10 a 20% de las calorías ingeridas en la dieta deriven de las proteínas. En las diabetes tipos I y II se recomienda restringir las proteínas para el tratamiento de la nefropatía; sin embargo, esto no es conveniente para el paciente con FQ por el riesgo de favorecer la desnutrición.¹⁴ Son necesarios estudios dirigidos al manejo dietético en el paciente con DRFQ y falla renal.

Grasa

El paciente con FQ tiene altas necesidades calóricas y una absorción intestinal deficiente a pesar de los suplementos enzimáticos, por lo que se recomienda que 40% de las calorías diarias se administren en forma de grasa, ya que a diferencia del paciente con diabetes tipo I o II, en FQ la dislipidemia, la enfermedad cardiovascular o vascular cerebral no representan una complicación significativa. El riesgo de malnutrición sobrepasa el riesgo de enfermedad cardiovascular, por lo que no debe existir restricción de grasa en FQ.¹⁴

MANEJO DE LA DRFQ SIN HIPERGLUCEMIA EN AYUNAS

El paciente sin hiperglucemia en ayunas debe ser controlado de manera frecuente debido al alto riesgo de desarrollar hiperglucemia. Se recomienda el control clínico cada cuatro meses y el uso de glucómetro en casa. Los principios y objetivos del tratamiento son los mismos que para el paciente con DRFQ e hiperglucemia en ayunas.

MANEJO DEL PACIENTE CON FQ E INTOLERANCIA A LA GLUCOSA

La intolerancia a la glucosa se presenta en 18 a 47% de los pacientes con FQ sometidos a la PTOG.^{20,21} Las consecuencias nutricionales

y metabólicas de esta condición son desconocidas; no está asociada con complicaciones microvasculares de la diabetes aunque el riesgo de desarrollar DRFQ es de 5.6 veces comparado con individuos con FQ y tolerancia normal a la glucosa.²¹

No hay una guía específica de manejo para el paciente con intolerancia a la glucosa; sin embargo, y dado el mayor riesgo de desarrollar DRFQ, el paciente debe ser controlado frecuentemente, incluyendo una prueba de tolerancia a la glucosa anual (Grado C).

MANEJO DEL PACIENTE CON DRFQ HOSPITALIZADO

Es frecuente que durante los procesos infecciosos se genere una importante resistencia a la insulina, por lo que las necesidades del paciente con DRFQ se incrementan considerablemente, para regresar a los valores basales una vez terminado el evento (generalmente dos a ocho semanas). Algunos pacientes con DRFQ solamente requieren de insulina durante los periodos de infección aguda (Grado C).

Todos los pacientes con FQ e insuficiencia pancreática de 14 años o mayor, incluyendo aquellos sin historia de anormalidad en los niveles sanguíneos de glucosa, deben someterse al menos a un estudio de glucosa en los primeros días de hospitalización. Si el nivel de glucosa en sangre es igual o mayor de 126 mg/dL (7.0 mmol/L), se debe determinar la glucosa posprandial de dos horas y glucomía en ayunas¹⁴ (Nivel IV, Grado C) (Fig. 11.2).

Si la glucomía en ayunas es menor de 126 mg/dL (7.0 mmol/L) y la glucosa posprandial de dos horas es menor de 200 mg/dL (11.1 mmol/L), no es necesario tomar medidas adicionales a menos que la condición clínica del paciente cambie, se agreguen esteroides a la terapia, o se inicien concentrados de suplementos nutricionales¹⁴ (Nivel IV, Grado C). Si la glucosa en ayunas es menor de 126 mg/dL (7.0 mmol/L) pero la glucosa posprandial de dos horas es mayor de 200 mg/dL (11.1 mmol/L) no deberá iniciarse insulina, a menos que la hiperglucomía persista más de 48 horas y exista evidencia de sín-

tomias clínicas como poliuria, polidipsia, etcétera¹⁴ (Nivel IV, Grado C).

DIABETES GESTACIONAL

El diagnóstico de diabetes gestacional se confirma cuando la PTOG alcance o exceda los siguientes niveles a (Grado C):^{14,22}

- Glucosa en ayunas: 105 mg/dL (5.8 mmol/L).
- Glucosa posprandial/1 hora: 190 mg/dL (10.6 mmol/L).
- Glucosa posprandial/2 horas: 165 mg/dL (9.2 mmol/L).
- Glucosa posprandial/3 horas: 145 mg/dL (8.1 mmol/L).

No está determinado cuál es el mejor momento de la gestación para realizar el estudio. Por lo que parecería prudente realizar una PTOG con 75 g de glucosa oral antes de la concepción de ser posible, o PTOG con 100 g de glucosa oral cuando el embarazo ha sido confirmado.

MANEJO DEL PACIENTE CON DRFQ Y DIABETES GESTACIONAL

El objetivo del tratamiento es proteger al producto y evitar las complicaciones en la madre mediante un control estricto de los niveles de glucosa (Grado C):²²

- Visita clínica mensual.
- Mantener la glucomía en ayunas en cifras menores de 105 mg/dL (5.8 mmol/L) y la glucosa posprandial de una hora en valores menores de 140 mg/dL (7.8 mmol/L).
- La restricción en la dieta no es un método aceptable para reducir los niveles de glucosa.
- La Hb_{A1c} debe determinarse con frecuencia mensual.
- Valoración oftalmológica al inicio, a la mitad y al final de la gestación.
- Examen general de orina, microalbuminuria en orina de 24 horas, aclaramiento de creatinina al inicio de la gestación y cada tres meses.

Es relativamente poca la experiencia clínica y los estudios de investigación en el manejo

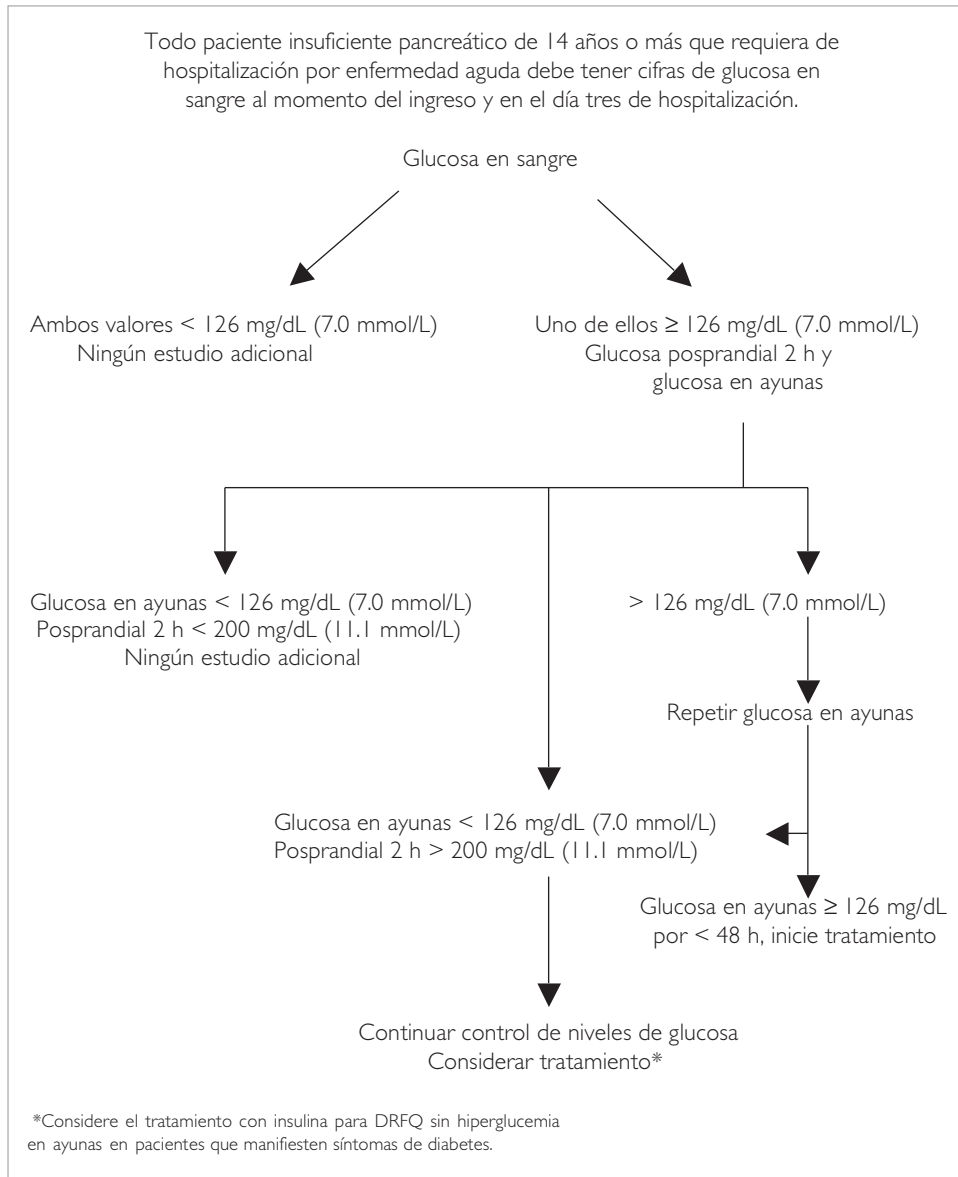


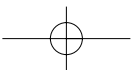
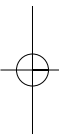
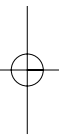
Figura 11.2 Algoritmo para el diagnóstico de DRFQ en el paciente hospitalizado por enfermedad infecciosa.

del paciente con DRFQ; la recomendación actual sugiere que la valoración periódica, la PTOG y la intervención temprana con insulina son la mejor alternativa. La efecti-

vidad en el manejo de la DRFQ es importante para disminuir su impacto en la nutrición, la función respiratoria y la morbimortalidad de los pacientes con FQ.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. Annual Data Base Report, Bethesda, Maryland, September 2006.
2. Koch C, Cuppens H, Rainisio M, Madessani U, Harms H, Hodson M, y col. European Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis (ERCF): comparison of major disease manifestations between patients with different classes of mutations. *Pediatr Pulmonol.* 2001; 31: 1-12.
3. Lannig S, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Influence of the development of diabetes mellitus on clinical status in patients with cystic fibrosis. *Eur J Pediatr.* 1992; 151: 684-7.
4. Management of cystic fibrosis related diabetes mellitus. Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Diabetes Working Group. Cystic Fibrosis Trust 2004.
5. Couce M, O'Brien TD, Moran A, Roche PC, Butler PC. Diabetes mellitus in cystic fibrosis is characterized by islet amyloidosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81: 1267-72.
6. Rosenecker J, Eichler I, Kuhn L, Harms HK, von der Hardt J. Genetic determination of diabetes mellitus in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 1995; 127: 2441-3.
7. Finkelstein SM, Wielinski CL, Elliott GR, Warwick WJ, Barbosa J, Wu SC, Klein DJ. Diabetes mellitus associated with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 1988; 112: 373-7.
8. De Luca F, Arrigo T, Conti Nibali S, Sferlazzas C, Gigante A, DiCesare E, y col. Insulin secretion, glycosylated haemoglobin and islet cell antibodies in cystic fibrosis children and adolescents with different degrees of glucose tolerance. *Horm Metab Res.* 1991; 23: 495-8.
9. Lannig S, Thorsteinsson B, Pociot F, Marshall MQ, Madsen HO, Schwartz M, Nerup J, Koch C. Diabetes mellitus in cystic fibrosis: genetic and immunological markers. *Acta Paediatr.* 1993; 82: 150-4.
10. Nousia-Arvanitakis S, Galli-Tsinopoulou A, Dracoulacos D, Karamouzis M, Demitriadou A. Islet autoantibodies and insulin dependent diabetes mellitus in cystic fibrosis. *J Pediatr Endocrinol.* 2000; 13: 319-24.
11. Hardin DS, LeBlanc A, Marshall G, Seilheimer DK. Mechanisms of insulin resistance in cystic fibrosis. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001; 281: E-1022-E1028.
12. Meacham LR, McKean LP, Buchanan CN, Caplan DB, Pfaffle RW, Parks JS, Culler FL. Basis for diabetes. *Virchows Archiv A Pathol Anat.* 1989; 414: 179-85.
13. American Diabetes Association Clinical Practice Recommendations. *Diabetes Care* 1998; 51.
14. Consensus Document Diagnosis, Screening and Management of Cystic Fibrosis Related Diabetes Mellitus. Consensus Conferences. Cystic Fibrosis Foundation, vol IX, section II. 1999.
15. Moran A, Diem P, Klein DJ, Levitt MD, Robertson RP. Pancreatic endocrine function in cystic fibrosis. *J Pediatr.* 1991; 118: 715-23.
16. Kraemer R, Rudeberg A, Hadorn B, Rossi E. Relative underweight in cystic fibrosis and its prognostic value. *Acta Paediatr Scand.* 1978; 67: 33-7.
17. Milne RM, Mann JI, Chisholm AW, Williams SM. Long-term comparison of three dietary prescriptions in the treatment of NIDDM. *Diabetes Care.* 1994; 17: 74-80.
18. Hollenbeck CB, Coulston A, Donner C, Williams R, Reaven GM. The effects of variations in percent of naturally occurring complex and simple carbohydrates on plasma glucose and insulin response in individuals with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes.* 1985; 34: 151-5.
19. Franz MJ, Horton ES, Bantle JP, Beebe CA, Brunzell JD, Coulston AM, y col. Nutrition principles for the management of diabetes and related complications technical review. *Diabetes Care.* 1994; 17: 490-518.
20. Moran A, Doherty L, Wang X, Thomas W. Abnormal glucose metabolism in cystic fibrosis. *J Pediatr.* 1998; 133: 10-6.
21. Lannig S, Hansen A, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Glucose tolerance in cystic fibrosis: a five year prospective study. *BMJ.* 1995; 311: 655-9.
22. Diabetes and pregnancy. ACOG Technical Bulletin 200. 1994.



ÍNDICE

A

- ABPA. Véase Aspergilosis broncopulmonar alérgica
- Antecedentes y epidemiología de fibrosis quística, 5
- Antibióticos nebulizados, 47-52
 - control del paciente, 50
 - dosis apropiada y método de aplicación, 48
 - implicaciones microbiológicas, 51
 - recomendaciones para administración y dosis, 49
 - recomendaciones para el uso de, 48
- Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA), 38
 - tratamiento, 40

C

- Cascada fisiopatológica del problema respiratorio en FQ, 13
- CFTR (factor regulador de conductancia transmembranal), estructura y función, 10
 - etiopatogenia e implicaciones fisiológicas de la alteración en el, 10
 - interacción del, con otros canales epiteliales, 13
 - interacción del, en el proceso inflamatorio crónico de la vía respiratoria, 23
- Conductividad, método de, para estudio del sudor; 20
- Criterios para diagnóstico de FQ por análisis mutacional, 14

D

- Diabetes mellitus relacionada a fibrosis quística (DRFQ), 93-101
 - criterios de *screening*, 95
 - criterios diagnósticos, 94
 - descripción y fisiopatología, 93
 - diabetes gestacional, 99
 - manejo de la DRFQ sin hiperglucemia en ayunas, 98
 - manejo del paciente hospitalizado con, 99
 - nutricional, manejo, de, 97
 - paciente con FQ, manejo del, e intolerancia a la glucosa, 98
 - paciente externo, manejo del, con hiperglucemia en ayunas y, 96
 - paciente, manejo del, con diabetes gestacional y, 99
- Diagnóstico de FQ, 17-22
 - estudio del potencial de membrana nasal *in vivo*, 21
 - estudio molecular; 21
 - examen del sudor; 18
 - patogenia de la glándula del sudor; 17
- Digestiva, enfermedad, 57-65
 - complicaciones, 63
 - evaluación y diagnóstico, recomendaciones para, 59
 - fisiopatología, 57
 - manifestaciones digestivas, 58
 - tratamiento, recomendaciones de, 61
- Dornasa alfa recombinante humana (rhDNasa), 53-55
 - recomendaciones para administración, 53

G

- Genética y biología molecular; 9-14
- Gibson y Cooke, método de, para determinación de cloro en el sudor; 18-20

H

- Hepatobiliar; enfermedad, 83-92
 - características clínicas, 84
 - defecto básico en el epitelio biliar; 83
 - diagnóstico, 85
 - falla hepática, manejo de, 90
 - hipertensión portal, manejo de, 89
 - patogenia de la lesión hepatobiliar; 83
 - recomendaciones para manejo de, 87
 - terapia nutricional, 88

N

- Nutricionales, aspectos, 67-81
 - actividades del nutriólogo durante la consulta, 71
 - atención por grupos de edad, 77
 - enzimas pancreáticas, 78
 - estimulantes del apetito, 77
 - factores de alarma, 71
 - fracaso en el tratamiento, 77
 - función del nutriólogo, 67
 - índices para realizar el diagnóstico nutricional, 68
 - objetivos de la intervención nutricional, 67
 - requerimientos nutricionales, 72-77
 - rescate nutricional, 80
 - situaciones críticas donde es necesario evaluar al paciente, 69
 - valoración dietética, 72

P

- Pulmonar; enfermedad, 23-45
 - aspectos generales sobre el uso de antibióticos, 29
 - complicaciones, 42
 - elección de antibiótico y tiempo de administración, 37
 - formas de manejo antimicrobiano, 31
 - hipoxemia y uso de oxígeno suplementario, 41
 - identificación de la infección, 30
 - interacción del CFTR en el proceso inflamatorio crónico de la vía respiratoria, 23
 - patogenia de, 24
 - patógenos emergentes, 37
 - presentación clínica, 25
 - procedimientos mínimos para evaluación del paciente (grado B), 27
 - recomendaciones generales de tratamiento, 28

R

- Recomendaciones para estudio del sudor; 20

Este libro ha sido editado y producido
por Intersistemas, S.A. de C.V.
Aguiar y Seijas 75 Col. Lomas de Chapultepec
11000 México, D.F.
Teléfono 5520 2073 Fax 5540 3764
intersistemas@intersistemas.com.mx
Esta edición terminó de imprimirse en marzo de 2008.
El tiro de esta edición consta de dos mil ejemplares
más sobrantes para reposición.
Hecho en México.