

INFORMACION TERAPEUTICA

del Sistema Nacional de Salud

Vol 27-Nº 5-2003

Dirección Internet: <http://www.msc.es/farmacialinfmedic>

SUMARIO

- Actualización terapéutica en fibrosis quística.
- Tratamiento del síndrome hiperquinético en la infancia.
- Nuevos principios activos: Diacereína, Manidipino.
- Informaciones de interés: Nuevas indicaciones autorizadas en el primer semestre de 2003.

Actualización terapéutica en fibrosis quística

Dapena Fernández FJ¹

Ramos Mayo C²

Gómez de Terreros F³

RESUMEN

■ La fibrosis quística es la enfermedad hereditaria severa más frecuente en la población de origen europeo. El tratamiento de la enfermedad pulmonar, la insuficiencia pancreática y la malnutrición forman parte del tratamiento rutinario de la fibrosis quística. La fisioterapia respiratoria ayuda a la limpieza mucociliar ineficaz del árbol respiratorio. La antibioterapia inhalada controla la colonización crónica de las vías aéreas, y la oral e intravenosa se usa generalmente para las exacerbaciones respiratorias. *Haemophilus influenzae* y *Staphylococcus aureus* son las bacterias más frecuentes en el lactante y el preescolar, y después de este período es *Pseudomonas aeruginosa* el patógeno más habitual. Un gran número de enfermos con fibrosis quística necesita tomar enzimas pancreáticas con las comidas para corregir la malabsorción, y aumentar la densidad calórica de su alimentación para conseguir un estado de nutrición adecuado. Tratamientos especiales serán necesarios si aparecen complicaciones: postración por calor, hemoptisis, neumotórax, síndrome de obstrucción intestinal distal, apendicitis, invaginación intestinal, cefaleas, prolapso rectal, enfermedad hepática y aspergilosis broncopulmonar alérgica.

PALABRAS CLAVE: Fibrosis quística. Exacerbación respiratoria. Insuficiencia pancreática. Desnutrición.

ABSTRACT

■ Cystic fibrosis is the most common fatal inherited disease in the European origin population. The treatment of lung disease, pancreatic insufficiency and malnutrition are part of the routine management of cystic fibrosis. Respiratory physiotherapy helps the impaired mucociliary clearance of the respiratory tract. Inhaled antibiotherapy controls the chronic colonization of the airways, and oral and intravenous antibiotherapy are usually used for respiratory exacerbations. *Haemophilus influenzae* and *Staphylococcus aureus* are the common bacteria in infancy and early childhood, and after this period is *Pseudomonas aeruginosa* the most habitual pathogen. Most cystic fibrosis patients need to take pancreatic enzymes with meals to solve malabsorption, and also to increase caloric density of their alimentation to make nutrition state adequate. Special treatments are necessary if complications loom: heat prostration, haemoptysis, pneumothorax, distal intestinal obstruction syndrome, appendicitis, intussusception, headache, rectal prolapse, liver disease and allergic broncopulmonary aspergillosis.

KEY WORDS: Cystic fibrosis. Respiratory exacerbation. Pancreatic insufficiency. Malnutrition.

Inf Ter Sist Nac Salud 2003; 27: 129-144

INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística (FQ) se caracteriza en esencia por ser una enfermedad multisistémica y por la elevada morbilidad de la afectación respiratoria, causa principal del pronóstico severo de este padecimiento (1). Por estas razones, se requiere que los

enfermos con fibrosis quística sean controlados en unidades especializadas con experiencia en el tratamiento de esta enfermedad (2). Sin embargo, el médico de Atención Primaria en coordinación con la Unidad de Fibrosis Quística de referencia juega un papel importante en el control de estos enfermos, su práctica va a disminuir el número de visitas a la Unidad de FQ a las necesariamente establecidas y va a ejercer un efecto tranquilizador sobre el paciente, además de facilitar el cumplimiento del tratamiento por parte del enfermo, en particular la antibioterapia intravenosa domiciliaria y la alimentación por gastrostomía.

¹ Unidad de Fibrosis Quística. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

² Médico Adjunto de Pediatría. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

³ Profesor Titular de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Sevilla.

CONOCIMIENTOS BÁSICOS DE LA FIBROSIS QUÍSTICA

• INCIDENCIA

Un enfermo con fibrosis quística por cada 2500 recién nacidos vivos es la incidencia en la raza de origen europeo referida en la mayoría de las publicaciones, pero esta cifra varía según los estudios realizados en distintos países es desde 1 por 891 recién nacidos vivos a 1 por 6139. En España, no se ha podido realizar un estudio de incidencia fiable y se cree, con los datos obtenidos, que puede estar alrededor de 1 por 3500 (3).

• DIAGNÓSTICO

En el momento actual, el diagnóstico de la enfermedad continúa basándose en la característica anómala que tienen los enfermos con fibrosis quística de eliminar una cantidad 4 a 5 veces más elevada de electrolitos por el sudor que la mayoría de los individuos sanos (4).

La determinación de los electrolitos en el sudor, principalmente del cloro, se denomina *prueba del sudor* (5). Una concentración de cloro superior a 60 mmol/l confiere a la prueba del sudor la condición de positiva. Sin embargo, se está utilizando con fines prácticos el cálculo de la conductividad del sudor con aparatos de fácil manejo para cribar los posibles casos de fibrosis quística entre un gran número de enfermos sospechosos de padecer la enfermedad. Una cifra de conductividad superior a 90 ó 95 mmol/l (según distintas referencias) nos indica la posibilidad de que estemos ante un enfermo con fibrosis quística (6,7). El que en la práctica clínica diaria la sospecha de que esta dolencia surja a menu-

do, se debe a que los síntomas de fibrosis quística son comunes a otras enfermedades, sobre todo respiratorias y digestivas.

Para diagnosticar (tabla I) a un enfermo de fibrosis quística se necesita que el paciente presente una clínica compatible (tabla II), que tenga el antecedente de un hermano/a con fibrosis quística o una prueba de cribado neonatal positiva (tripsina inmunorreactiva al nacer y a las 4 semanas de vida 2 a 5 veces superiores a los valores de controles normales), unido a pruebas del laboratorio que evidencien el funcionamiento anormal de la proteína RTFQ: elevación de la concentración de cloro (Cloro >60mmol/l) en dos o más muestras de sudor obtenidas por iontoforesis con pilocarpina, la detección de una mutación conocida como causante de la enfermedad en cada uno de los dos genes RTFQ o genes de la fibrosis quística y/o la demostración in vivo del característico transporte iónico anómalo a través del epitelio nasal (diferencia de potencial nasal) (8-10). La técnica de la medida de la diferencia de potencial nasal no está estandarizada, por lo que de momento, sólo se lleva a cabo en algunas Unidades de FQ. Requiere la colaboración del paciente (difícil en niños menores de 7 años) y la experiencia del técnico que realiza la prueba.

• RESEÑA DE LA HERENCIA Y DE LA GENÉTICA DE LA FIBROSIS QUÍSTICA

Un individuo con fibrosis quística tiene una mutación mórbida en el gen RTFQ de cada uno de los cromosomas del par 7. Cada gen y su par en el cromosoma homólogo representan la herencia materna y paterna respectivamente, en este caso de la fibrosis quística. Por lo tanto, un enfermo con fibrosis quística ha heredado un gen RTFQ materno y otro paterno

TABLA I
CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA FIBROSIS QUÍSTICA

<p>Presencia de una o más manifestaciones clínicas típicas (Tabla II)</p> <p>o</p> <p>Antecedente de un hermano/a con fibrosis quística</p> <p>o</p> <p>Prueba de cribado neonatal positiva</p> <p>unido a</p> <p>Concentración de cloro elevada en dos o más muestras de sudor</p> <p>y/o</p> <p>Identificación de dos mutaciones del gen RTFQ causantes de fibrosis quística</p> <p>y/o</p> <p>Resultados anómalos en la medición de la diferencia de potencial nasal</p>

TABLA II

MANIFESTACIONES CLÍNICAS CONCORDANTES CON EL DIAGNÓSTICO DE FIBROSIS QUÍSTICA (FQ) (9)

1. ENFERMEDAD SINO-PULMONAR CRÓNICA que se caracteriza por:

- Colonización/infección persistente con bacterias típicas en la FQ como *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* no capsulado, *Pseudomonas aeruginosa* mucoide o no mucoide y *Burholderia cepacea*
- Tos y expectoración crónica
- Anomalías persistentes en la radiografía de tórax, por ejemplo: bronquiectasias, atelectasias, infiltrados, hiperinsuflación
- Obstrucción de las vías respiratorias con sibilancias y atrapamiento aéreo.
- Pólipos nasales; anomalías de los senos paranasales en la radiografía simple o en el TAC
- Acropaquias

2. ANOMALÍAS GASTROINTESTINALES y NUTRICIONALES:

- *Intestinales*: íleo meconial; síndrome de obstrucción intestinal distal (SOID); prolapso rectal
- *Pancreáticas*: insuficiencia pancreática exocrina; pancreatitis recurrente
- *Hepáticas*: enfermedad hepática crónica con manifestaciones clínico-analíticas o evidencia histológica de cirrosis biliar focal o cirrosis multilobular
- *Nutricionales*: retraso estatura-ponderal (malnutrición calórico-proteica); hipoproteinemia y edema; complicaciones secundarias al déficit de vitaminas liposolubles

3. SÍNDROMES PIERDE-SAL: depleción aguda de sal; alcalosis metabólica crónica

4. ANOMALÍAS UROGENITALES MASCULINAS que resultan en una azoospermia obstructiva

ambos con una mutación mórbida. No obstante, su padre y su madre no padecen la enfermedad porque el otro gen RTFQ es sano y la proteína que codifica suple la misión de la proteína no funcionante codificada por el gen mutado. La probabilidad para estos dos padres de tener más hijos con fibrosis quística será del 25% en cada embarazo, es decir, la fibrosis quística sigue un patrón de herencia autosómica recesiva. La probabilidad sería mayor en el caso poco frecuente que uno de los padres o los dos padezcan fibrosis quística. De las más de 1000 mutaciones del gen RTFQ identificadas en la población blanca la mutación F508 es la más encontrada y le sigue en España, con una frecuencia mucho menor, la mutación G542X (3).

• **NOCIONES FISIOPATOLÓGICAS DE LA FIBROSIS QUÍSTICA (3)**

En un individuo sano, los dos genes RTFQ de las células epiteliales de las glándulas exocrinas se activan con la misión de enviar la información necesaria

para formar en el citoplasma las proteínas RTFQ (Reguladora de la conductancia Transmembrana de la Fibrosis Quística) (10). Una vez las proteínas sintetizadas y sometidas a un proceso de "maduración" son trasladadas a la membrana extracelular donde funcionarán como canales del cloro (12). Estos canales RTFQ del cloro intervienen muy directamente en el intercambio hidroelectrolítico intra-extracelular, que jugará un papel fundamental en la excreción adecuada de fluidos en las glándulas exocrinas de nuestro cuerpo: páncreas, glándulas sudoríparas, hígado, del aparato respiratorio, del intestino y del aparato reproductor.

El fallo funcional de los canales RTFQ del cloro en las glándulas sudoríparas de los enfermos con fibrosis quística causa una pérdida en exceso de cloro y sodio por el sudor. En un individuo sano, iones cloruro y sodio salen a la luz en la parte proximal de las glándulas sudoríparas con el fin de arrastrar agua y excretarla en la superficie de la piel para la termorregulación corporal; para ahorrar iones, la mayor parte del sodio y cloro se reabsorbe en la parte distal que es

impermeable al agua. En un enfermo con fibrosis quística, el anión cloruro no puede seguir al flujo del catión sodio hacia el interior de las células del tubo colector porque sus canales RTFQ del cloro están cerrados o ni siquiera se encuentran en la membrana extracelular, como consecuencia el sodio deja de reabsorberse y ambos son eliminados al exterior con el agua (4,13).

La fisiopatología en el resto de las glándulas exocrinas es algo más complicada que en las glándulas sudoríparas, pero se podría decir que el resultado de la disfunción de los canales RTFQ en las otras glándulas es la formación de secreciones espesas y viscosas difíciles de expulsar al exterior: en el páncreas las secreciones obstruyen los conductos excretorios y como consecuencia se destruye la arquitectura pancreática; los conductos deferentes se obstruyen por el líquido seminal espeso y viscoso que causa la interrupción anatómica del paso del semen desde los testículos a la próstata; el estancamiento de moco denso y adherente en la luz intestinal puede originar una obstrucción parcial o completa, generalmente en íleo terminal y ciego; en los conductos biliares disminuye la velocidad de la bilis favoreciendo la agresión de los colangioliolos y del parénquima hepático por los ácidos biliares. En el pulmón, la dificultad de expulsión de las secreciones mucosas impide que el aclaramiento mucociliar en las vías respiratorias sea efi-

caz (14), ésta circunstancia facilita la proliferación de gérmenes de forma crónica, que dispara a su vez una respuesta inflamatoria continua (15) y como consecuencia de una lucha infructuosa reiterativa, las proteasas (elastasas) y los radicales oxidativos en exceso de los neutrófilos, que emigraron a las vías respiratorias, destruyen el parénquima pulmonar de forma progresiva al sobrepasar en volumen al de las antiproteasas naturales del árbol respiratorio (16) (figura 1).

Las consecuencias finales de la fisiopatología en cada órgano originan el conjunto de síntomas que constituyen la fibrosis quística como enfermedad.

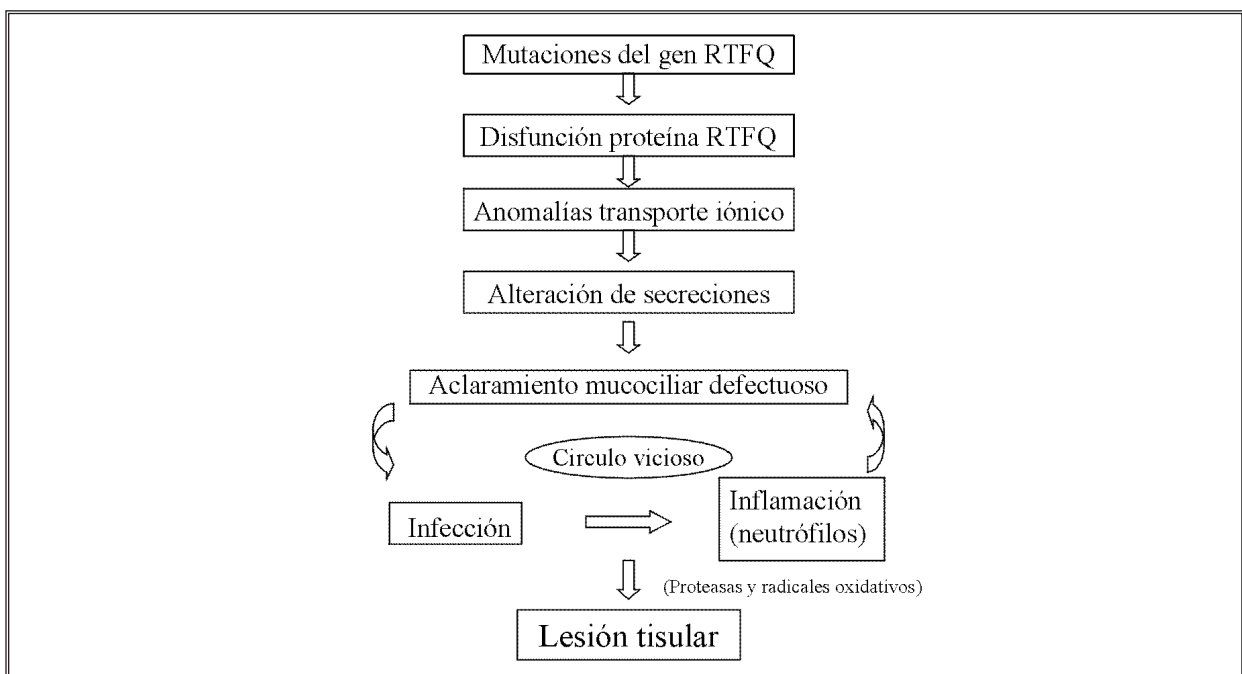
• SINTOMATOLOGÍA Y SIGNOS DE LA FIBROSIS QUÍSTICA

Se deduce del apartado inmediato anterior que, dado que hay varios aparatos afectados, los síntomas serán muy variados (tabla II) (9).

1. Aparato respiratorio:

Los síntomas no son diferentes de los de una bronquiolitis de otra etiología en el lactante (sibilancias, tiraje, dificultad respiratoria, atrapamiento

FIGURA 1
FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD PULMONAR EN LA FIBROSIS QUÍSTICA



aéreo) o de una bronquitis en el adolescente y el joven adulto (tos, expectoración). También pueden presentar fiebre elevada y todo el resto del complejo sintomático de una neumonía o de una bronconeumonía. Sin embargo, lo que más caracteriza a la fibrosis quística es la clínica de una enfermedad respiratoria crónica (tos repetitiva y expectoración abundante) con exacerbaciones.

Los enfermos con fibrosis quística pueden sufrir complicaciones respiratorias del tipo de atelectasias de zonas amplias del pulmón, neumotórax, hemoptisis, aspergilosis broncopulmonar alérgica y fallo respiratorio.

Las vías aéreas altas también participan en la enfermedad. Los pólipos nasales son un signo de hipertrofia de la mucosa nasal; la denominada enfermedad sinusal crónica engloba los signos radiológicos de una mucosa sinusal hipertrofiada más una opacidad de los senos paranasales al estar ocupados por moco, y el síntoma no muy frecuente de cefalea.

2. Aparato digestivo:

* *Páncreas*: la maladigestión y la malabsorción consecuencia de la insuficiencia pancreática exocrina, se presenta en un 85 a un 90% de los pacientes con fibrosis quística desde su nacimiento. Se manifiesta como una diarrea crónica con deposiciones abundantes, hipocólicas, brillantes (con grasa) y olor fétido, y se acompaña de una distensión abdominal por gases. Por consiguiente, un 10 a un 15% no padece diarrea crónica, y la ausencia de este síntoma se suele prolongar hasta la edad del joven adulto.

Cuando la insuficiencia pancreática exocrina aún no se ha tratado, el enfermo presenta, la mayoría de las veces, desnutrición y retraso de su crecimiento; en un número menor de los casos, el apetito voraz llega a compensar las pérdidas calórico-proteicas por heces. El déficit de vitaminas liposolubles puede también presentarse si no se controla la maladigestión.

* *Intestino*: el prolapso rectal es una consecuencia de la diarrea y de la desnutrición. La obstrucción del intestino por moco lo pueden presentar estos enfermos al nacer, íleo meconial, o en etapas posteriores de la vida, síndrome de obstrucción intestinal distal, que se caracteriza por dolor abdominal espasmódico en fosa iliaca derecha con obstrucción intestinal, generalmente parcial, por materia fecal viscosa impactada en íleo terminal, ciego y colon derecho.

* *Hígado*: la dificultad para detectar a través de síntomas y signos las primeras etapas de la afecta-

ción hepática antes de una cirrosis multilobular, causa que la enfermedad hepática de la fibrosis quística pase desapercibida. Nuestra preocupación por detectarla y, por lo tanto, de tratarla precozmente nos obliga al afinamiento de las pruebas analíticas conocidas y a la búsqueda de otras nuevas más informativas.

3. Páncreas endocrino:

Muy posiblemente, la destrucción de la estructura pancreática es la causa del funcionamiento anómalo del páncreas endocrino, que se manifiesta como una alteración de la tolerancia a la glucosa o, generalmente en la edad del joven adulto, como una diabetes franca (17).

4. Sudor:

La denominada postración por calor en el enfermo con fibrosis quística consiste en un cuadro clínico con decaimiento progresivo por la pérdida de NaCl, como consecuencia de sudoración excesiva, mayormente en el verano. Puede acompañarse de vómitos y anorexia. Analíticamente destaca: hiponatremia, alcalosis metabólica e hipocloremia. Estos enfermos con frecuencia son erróneamente diagnosticados de un cuadro gastrointestinal agudo infeccioso con deshidratación.

5. Aparato reproductor:

La esterilidad por azoospermia es un signo que presentan la mayor parte de los varones con fibrosis quística. En las mujeres hay sólo una disfunción de la fertilidad.

• MICROBIOLOGÍA

Haemophilus influenzae y, sobre todo, *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa* son las bacterias que con una frecuencia notable colonizan/infectan de forma intermitente y también crónica las vías respiratorias de estos enfermos. *Haemophilus influenzae* y *Staphylococcus aureus* predominan en los cultivos de esputo hasta la adolescencia, y posteriormente, es la *Pseudomonas aeruginosa* la bacteria que más se aísla (3,18).

Es de gran preocupación la colonización/infección por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente y otras bacterias sensibles a un número muy escaso de antibióticos, como la *Burholderia cepacea* (19).

• PRONÓSTICO Y CALIDAD DE VIDA

Con la aparición de los nuevos fermentos pancreáticos con cubierta entérica a principios de los 80, el seguimiento de estos enfermos en Unidades de Fibrosis Quística (2) y el control más efectivo de la enfermedad pulmonar (20), la esperanza de vida de estos enfermos ha aumentado de forma considerable a 30 años en el año 1999 (21,22). Por estos mismos motivos, la calidad de vida de los pacientes también ha cambiado: el control de la diarrea y de la formación de gases malolientes ha mejorado las relaciones sociales; el control de las infecciones respiratorias ha permitido que estos enfermos puedan asistir a la escuela, a la universidad o al trabajo con regularidad; y el plan de ejercicios respiratorios (fisioterapia respiratoria), diferente a la percusión torácica durante la infancia, ha liberado a los adolescentes y jóvenes adultos de la dependencia de otra persona para poder realizarlos. Además, la antibioterapia intravenosa domiciliar ha reducido al mínimo las hospitalizaciones prolongadas repetidas. Sin embargo, el tiempo libre de los enfermos con fibrosis quística sigue estando disminuido por el tratamiento, que incluye fisioterapia, antibioterapia intravenosa domiciliar y medicación inhalada, y por las citas (de 1 a 3 meses) en la Unidad de Fibrosis Quística. Las relaciones sociales pueden verse dificultadas por la necesidad de tomar delante de los demás compañeros: las cápsulas de fermentos pancreáticos con cada comida que ingieran, sal al hacer deporte (si hay sudoración abundante) o antibióticos orales.

TRATAMIENTO HABITUAL DE LA FIBROSIS QUÍSTICA

En líneas generales, el tratamiento rutinario de la fibrosis quística comprende la enfermedad respiratoria, la insuficiencia pancreática exocrina y la desnutrición.

• ENFERMEDAD RESPIRATORIA

El tratamiento de la enfermedad pulmonar tiene como fin el control de la infección/inflamación de las vías respiratorias (8,23).

La *fisioterapia respiratoria* pretende ayudar al aclaramiento mucociliar, disminuido en estos enfermos, en la limpieza de detritus y bacterias en las vías aéreas para expulsarlas al exterior. En la infancia los enfermos con fibrosis quística necesitan de otra persona para realizar la percusión torácica como fisioterapia respiratoria factible a esta edad. Los adolescentes y jóvenes adultos tienen que ejecutar un programa

de ejercicios respiratorios en diferentes posiciones del cuerpo para el drenaje fácil de diferentes segmentos pulmonares, como la técnica respiratoria de ciclos activos, que se aconseja repetir al menos dos veces al día y con una duración no mayor de 30 minutos cada sesión, para evitar la falta de cumplimiento a la larga por la rutina y el hastío. La técnica de fisioterapia debe de ser enseñada por un fisioterapeuta con interés en la fibrosis quística; una vez aprendida por el paciente (técnica de ciclos activos) o la familia (percusión torácica), el fisioterapeuta revisará al menos una vez al año si la técnica es realizada adecuadamente (24). La fisioterapia se complementa con ejercicios de aeróbic, natación y deportes sin sobrepasar la capacidad pulmonar del paciente: pacientes con FEV1 < 60% harán desaturaciones mayores del 4% con el ejercicio (8).

En la lucha contra la infección se utiliza *antibioterapia* oral, intravenosa e inhalada. El/los antibiótico/s se eligen según la capacidad mínima inhibitoria (CMI) de éstos frente a las bacterias cultivadas de muestras de secreciones respiratorias (antibiograma), o en su defecto, se trata de forma empírica: en la infancia con un antibiótico eficaz contra *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae*, y en el adolescente y el joven adulto con uno activo contra *Pseudomonas aeruginosa*. Hay tres pautas de tratamiento (25, 26):

- “profiláctica”, en la que el tratamiento contra *Staphylococcus aureus* se hace de forma continua desde la infancia temprana;
- “a demanda”, que consiste en tratar cuando el enfermo presenta sintomatología de exacerbación respiratoria;
- “tratamiento agresivo precoz” contra *Staphylococcus aureus* y, sobre todo, contra *Pseudomonas aeruginosa* cada vez que se cultivan en una muestra de esputo, haya o no haya sintomatología.

Una opción intermedia entre la pauta de “a demanda” y el “tratamiento agresivo precoz” es la que realizamos en la mayoría de las Unidades de Fibrosis Quística, tratando ante el inicio de síntomas de exacerbación (ver vía y dosis más adelante). Para la antibioterapia inhalada se utilizan colistina y/o tobramicina como antibióticos anti-*Pseudomonas* con la finalidad de controlar el crecimiento bacteriano y consecuentemente disminuir el número de exacerbaciones respiratorias; la tobramicina para uso único por vía inhalada se indica una ampolla de 300 mg (5 ml) dos veces al día en ciclos de 28 días de tratamiento, seguidos de 28 días de descanso (27, 28); la colistina se puede usar en un régimen similar a la tobramicina inhalada, 500.000 unidades/dosis en niños <1 año, 1.000.000 unidades/dosis en niños > 1 año y, en adultos, 1-2 mega-unidades/dosis diluidas en 2-4 ml de suero 0.9% NaCl.

Las concentraciones en suero tras el uso de antibióticos inhalados son mínimas y los efectos secundarios encontrados se limitan a las vías respiratorias (28), sin embargo se debería vigilar la posible nefrotoxicidad de tobramicina y colistina y la neurotoxicidad de éste último.

El tratamiento con **antiinflamatorios** por vía oral o inhalada (ibuprofeno, prednisona, budesonida, fluticasona) (15), **mucolíticos** por vía inhalada (DNAsa, suero salino fisiológico) (25) y **brocodilatadores** por vía inhalada (25) no está generalizado a todos los enfermos. Muchos pacientes con fibrosis quística tienen hiper-reactividad bronquial y se benefician del uso de broncodilatadores de forma rutinaria; un aumento del FEV1 mayor del 10% tras un broncodilatador inhalado indicará su prescripción; esta *prueba de broncodilatación* debería repetirse *al menos una vez al año* para ratificar que el broncodilatador sigue siendo eficaz. Se pueden utilizar beta-agonistas de corta, como el salbutamol, o de larga duración, como el salmeterol, o anticolinérgicos. El uso de antibióticos inhalados provoca en algunos pacientes broncoconstricción que se puede evitar con la aplicación previa del broncodilatador. Se puede considerar la indicación de utilizar rutinariamente DNAsa cuando un enfermo, en situación de estabilidad respiratoria, nota mejoría clínica (moco más fluido, menor opresión torácica) y espirométrica tras un período corto de tratamiento (ver dosis más adelante).

La menor incidencia de exacerbaciones respiratorias en el invierno con relación al verano en los enfermos con fibrosis quística, sugiere que las infecciones virales pueden ser factores precipitantes o que facilitan la infección bacteriana (29), por lo que las **vacunas** contra la gripe, varicela y, posiblemente, contra el virus sincitial respiratorio están indicadas (25). La colonización crónica de las vías respiratorias por *Pseudomonas aeruginosa* en fibrosis quística es común al 80% de estos enfermos en la adolescencia y se correlaciona muy directamente con el deterioro progresivo de la función pulmonar (30). La eficacia terapéutica de la vacuna octavalente conjugada con O-polisacárido-toxina A de *Pseudomonas aeruginosa* esta siendo actualmente evaluada en un estudio en fase III; según el estudio previo en fase II, los enfermos que podrían beneficiarse con esta vacuna serían aquellos aún no colonizados por *Pseudomonas aeruginosa* al formar anticuerpos anti-*Pseudomonas* de alta afinidad que dificultarían o, en el mejor de los casos, impedirían que estas bacterias colonizaran sus vías aéreas (31).

La **oxigenoterapia** está indicada cuando persiste hipoxemia ($\text{PaO}_2 < 55$ mmHg en reposo) después de intensificar las medidas terapéuticas estándar o si PaO_2 es de 55-60 mmHg y se acompaña de hipertensión pul-

monar, cor pulmonale, insuficiencia cardiaca congestiva, hematocrito $> 55\%$ y/o arritmias. La oxigenoterapia va dirigida a mantener PaO_2 entre 60-80 mmHg o la saturación de oxígeno en hemoglobina en el 93% sin provocar aumento de PaCO_2 . Si pulsoximetría $\leq 92\%$ en vigilia, prescribir oxigenoterapia nocturna para evitar desaturaciones durante la fase REM del sueño. Si pulsoximetría $< 88-90\%$ durante el ejercicio, también esta indicada la terapia con oxígeno (32).

• **¿Cómo diagnosticar y tratar una “exacerbación respiratoria” en un enfermo con fibrosis quística?:**

a) *Lactantes y preescolares:*

Es probable que en estas edades se trate de reinfecciones más que exacerbaciones de una infección crónica. La sintomatología es la de una bronquiolitis: infección, inflamación y obstrucción de las vías respiratorias más pequeñas, o de una bronquitis en los preescolares.

• Prueba terapéutica con, según secuencia:

- Broncodilatadores inhalados (aplicar con cámara) agonistas β_2 : salbutamol o terbutalina y/o anticolinérgicos: bromuro de ipratropio.
- 3-5 ml de suero salino fisiológico nebulizado.
- Fisioterapia respiratoria (técnica de percusión torácica con drenaje postural ya aprendida por los padres del enfermo).

Repetir la secuencia 3 a 4 veces al día. Si no hay respuesta, seguir con la prueba terapéutica añadiendo corticosteroides inhalados al final de la secuencia: fluticasona 100mcg o budesonida 100-200mcg, dos veces al día; o corticosteroides orales: prednisolona 1-2mg/Kg/día o deflazacort 1.5 por la dosis calculada de prednisolona.

- Ingresar si la dificultad respiratoria es severa.
- Oxigenoterapia si pulsoximetría $\leq 92\%$.
- Antibióticos eficaces contra *Haemophilus influenzae* y *Staphylococcus aureus*, gérmenes más frecuentes en lactantes y preescolares con fibrosis quística. Utilizar uno de los antibióticos que se detallan en tabla III. La duración del tratamiento debería ser de al menos 15 días.

b) *Escolares y jóvenes adultos:*

No hay unos criterios establecidos que definan una exacerbación respiratoria, pero se podría decir que si el enfermo refiere 2 o más de los síntomas y signos que se indican (tabla IV) (23), se debería instaurar antibioterapia para no empeorar el deterioro pulmonar.

TABLA III
ANTIBIOTERAPIA EN LACTANTES Y PREESCOLARES

<p>– Con exacerbaciones respiratorias LEVES y MODERADAS, utilizar vía oral:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Amoxicilina-clavulánico</i> 40mg/Kg/día de amoxicilina repartidos en 3 dosis. Se puede añadir amoxicilina para aumentar la dosis hasta 80mg/Kg/día sin tener que incrementar la dosis de ácido clavulánico por encima de 10mg/Kg/día o utilizar un preparado comercial bajo en ácido clavulánico. • <i>Cefuroxima axetilo</i> 15mg/Kg/dosis cada 12 horas. • <i>Azitromicina</i> 10mg/Kg/día 1 vez al día durante 3 días. <p>Si es conocida la colonización de las vías aéreas por <i>Staphylococcus aureus</i>, cloxacilina 50-100mg/Kg/día cada 8 horas y se puede añadir ácido fusídico 25-50mg/Kg/día cada 8 horas en niños mayores para evitar resistencias.</p> <p>– Con exacerbaciones respiratorias SEVERAS, utilizar vía endovenosa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Cefuroxima</i> 100-150mg/Kg/día en 3 dosis. • <i>Cefotaxima</i> 100-150mg/Kg/día en 3 dosis. <p>Cambiar la antibioterapia de acuerdo con la evolución y el resultado del cultivo y antibiograma del esputo o frotis faríngeo, principalmente si se aísla <i>Staphylococcus aureus</i>: cloxacilina 50-100mg/Kg/día en 4 dosis.</p>

TABLA IV
SÍNTOMAS Y SIGNOS INDICATIVOS DE EXACERBACIÓN RESPIRATORIA (23)

<p>Síntomas: Aumento de la tos Aumento de la producción del esputo y/o cambio del color de claro a amarillo/verde. Fiebre $\geq 38^\circ$ en más de una ocasión en la semana previa. Aumento de la dificultad respiratoria y disminución de la tolerancia al ejercicio. Hemoptisis. Anorexia, cansancio y pérdida de peso. Aumento de la sensación de “congestión torácica”.</p> <p>Signos: Disminución $>10\%$ del FEV1 respecto a una espirometría anterior basal en los últimos 3 meses. Disminución $>10\%$ en la saturación de la hemoglobina (medida por oxímetro) respecto al valor basal en los últimos 3 meses. Nuevos hallazgos a la auscultación del tórax. Nuevos hallazgos en la radiografía del tórax.</p>

Seguir con la *pauta de tratamiento habitual* prescrito por la Unidad de Fibrosis Quística en la secuencia que se indica dos veces al día y completar si es necesario:

1. Si presenta dificultad respiratoria, añadir broncodilatadores inhalados β_2 estimulantes y/o bromuro de ipratropio.
2. DNAsa 1 ampolla de 2,5 mg/2.5 ml una vez al día ó 3-5 ml de suero salino fisiológico, utilizando el equipo de nebulización que utiliza habitualmente en su casa o uno con similares características: un compresor de alto flujo (4-6 l/min y/o 110-217 Kpa de contrapresión) y un nebulizador (partículas entre 1 y 5 μ de diámetro) compatible.
3. Fisioterapia respiratoria ya aprendida por el paciente (técnica de respiración de ciclos activos)
4. Antibióticos inhalados: (tobramicina para uso inhalado una ampolla de 300 mg o colistina 1-2 mega unidades. Utilizar el equipo de nebulización antes mencionado para la administración de DNAsa. Sopesar el aumento de la nefrotoxicidad si el enfermo va a recibir aminoglucósidos por vía endovenosa.

Añadir antibióticos eficaces contra *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*, gérmenes más frecuentemente implicados en las exacerbaciones de la infección respiratoria crónica en escolares y adolescentes con fibrosis quística (tabla V). La razón para no utilizar ciprofloxacino como monoterapia en

TABLA V
ANTIBIOTERAPIA EN ESCOLARES Y JÓVENES ADULTOS

– Con **exacerbaciones LEVES y MODERADAS**, utilizar vía oral:

- *Ciprofloxacino* 20-30 mg/Kg/día en 2 dosis (medicación de uso compasivo en menores de 12 años; 750 mg/12h en adultos) unido a *cefuroxima axetilo*, *amoxicilina-clavulánico* o *azitromicina* (ver dosis en el apartado de lactantes y preescolares; en adultos respectivamente 500mg/12h, 500-875mg/8h, 500mg/día-3días por semana) durante al menos 15 días. Si se conoce infección por *Staphylococcus aureus* meticilin resistente, se sustituye cefuroxima axetilo por *linezolid* 600 mg dos veces al día en jóvenes adultos y 10mg/Kg dos veces al día en los más pequeños.

– Con **exacerbaciones SEVERAS**, utilizar vía endovenosa:

• **Betalactámicos:**

– *Ceftazidima* 150-200 mg/Kg/día en 3-4 dosis, máximo 6g/día. Adultos 2-3 g cada 8 horas, máximo 9g/día.

– *Aztreonam* (monobactámico) 150-200 mg/Kg/día en 3-4 dosis, máximo 8 g/día. Adultos 2g cada 8-6 horas. Utilizar en alergia a cefalosporinas y penicilinas anti-*Pseudomonas*. Es activo también contra *Haemophilus influenzae*.

– *Meropenem* (carbapenem) 60-120 mg/Kg/día en 3-4 dosis, máximo 1g/8h. Adultos 1-2g cada 8 horas. Es activo también contra *Haemophilus influenzae* y *Staphylococcus aureus*.

– *Piperacilina-Tazobactam* 240mg/30mg /Kg/día en 3 dosis. Adultos 4g/0.5g cada 8 horas. No recomendada en niños menores de 12 años. Es activo también contra *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae*.

– *Cefepima* 150-200 mg/Kg/día en 3-4 dosis. Adultos 2g/8 horas. Medicación de uso compasivo en menores de 12 años. Es activo también contra *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae*.

• **Aminoglucósidos:**

– *Tobramicina* 5-10mg/Kg/día en 2-3 dosis. Adultos 100-120mg/8h. Monitorizar niveles a la 3ª dosis (valle \leq 1 mg/L, pico a los 60 min. de iniciar la administración $>$ 10 mg/L). Es activo también contra *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae*.

– *Amikacina* 15-20mg/Kg/día en 3 dosis. Adultos 350-450mg/12h (valle $<$ 10 mg/L, pico a los 60 min. de iniciar la administración, a los 60 min. de iniciar la administración $<$ 30 mg/L).

Si es conocida infección por *Staphylococcus aureus* meticilin resistente: *vancomicina* 40 mg/Kg/día en 2-4 dosis, adultos 1g/12h, diluir cada dosis en 200 ml de suero salino 0.9% y administrar en 1 hora para evitar tromboflebitis y el síndrome del hombre rojo. Monitorizar niveles a la 3ª dosis (valle \leq 5-10 mg/L, pico a los 60 min. 18-26 mg/L y a las 3 horas de iniciar la administración $<$ 40 mg/L). Se ha demostrado que *linezolid* es tan eficaz por vía oral como vancomicina por vía endovenosa, por lo que es una opción a tener en cuenta (33). *Linezolid* 600 mg/12 h en adultos y 10 mg/Kg/12h en niños (uso compasivo).

exacerbaciones leves y moderadas, es la acción insuficiente de este antibiótico contra *Staphylococcus aureus*. El intervalo entre dos ciclos de tratamiento con ciprofloxacino debería ser al menos de 3 meses de duración con el fin de disminuir la posibilidad de aparición de resistencia de *Pseudomonas* frente al antibiótico; ante la necesidad de tratar una exacerbación respiratoria antes de los 3 meses de descanso o en el caso de que ya haya resistencia, se puede optar por utilizar otros antibióticos anti-*Pseudomonas* utilizando la vía intravenosa.

En exacerbaciones severas (tabla V), administrar por vía intravenosa dos antibióticos bactericidas y sinérgicos eficaces contra *Pseudomonas aeruginosa*: un betalactámico y un aminoglucósido como primera opción, durante 15 a 21 días si la evolución es favorable. Cambiar el betalactámico de acuerdo con el resultado del cultivo y antibiograma del esputo. Para reducir la irritación de la vía venosa, principalmente si es periférica, la administración de cada antibiótico debe ser independiente, e ir diluido en 100-200 ml de suero salino 0.9% y administrado en un período de 30 minutos o mayor.

• EL USO DE ENZIMAS PANCREÁTICAS EN ENFERMOS CON FIBROSIS QUÍSTICA

El 10-15% de los enfermos con FQ presentan buena función pancreática y no necesitan tomar enzimas pancreáticas con las comidas.

Las enzimas pancreáticas requieren para ser eficaces estar incluidas en minimicroesferas o en microtabletas con cubierta sensible al pH alcalino del duodeno y, de este modo, evitar que sean neutralizados por el ácido y la pepsina a su paso por el estómago. Estas microcápsulas se presentan comercialmente en el interior de cápsulas de gelatina para mejor administra-

ción; si es preciso, se pueden abrir las cápsulas para administrar el contenido al enfermo que no puede tragarlas enteras, sin embargo las microcápsulas no se deben triturar ni echar en líquidos con pH alcalino. Es necesario que el paciente tome enzimas pancreáticas con todas las comidas y se recomienda que las ingiera al comenzar a comer. El enfermo con FQ suele tener su dosis de enzimas pancreáticas individualizada y varía según el volumen y composición de la comida (tabla VI). La forma más conveniente para ajustar la dosis es comprobando su eficacia con el estudio de grasas en heces de 3 días. No todos los pacientes pueden pasar de un preparado comercial al otro sin problemas de maladigestión porque no tienen concentraciones similares de cada uno de los enzimas (amilasa, lipasa y proteasas); en caso necesario es conveniente saber que, se dosifican por la concentración de lipasa.

La sobredosis de fermentos pancreáticos debe ser evitada por la relación de ésta con la colonopatía fibrosante. No deberían ser utilizadas las dosis superiores a 2.500 unidades de lipasa/Kg/comida, 10.000 unidades de lipasa/Kg/día o 4.000 unidades de lipasa/gramo de grasa/día (34, 35). Es conveniente inspeccionar la boca de los lactantes y el pezón de la madre, si hay lactancia materna, después de las tomas de alimento en busca de microcápsulas olvidadas que puedan provocar pequeñas úlceras.

• DESNUTRICIÓN

A pesar de tratar la malabsorción y la infección pulmonar adecuadamente, la desnutrición sigue siendo un problema en los enfermos con una afectación respiratoria moderada-severa. En estos casos la gastrostomía suele ser la mejor forma de recuperar nutricionalmente al enfermo, sobre todo con miras a un trasplante pulmonar.

TABLA VI
DOSIFICACIÓN DE LOS FERMENTOS PANCREÁTICOS (34, 35)

- *Lactantes*: 2000 a 4000 U de lipasa por 120 ml de fórmula o toma de pecho.
- *Niños < 4 años*: 1000 U de lipasa por Kg de peso y comida como inicio.
- *Niños > 4 años y adultos*: 500 U de lipasa por Kg de peso y comida hasta un máximo de 2500 U de lipasa por Kg de peso y comida para todas las edades. Estos pacientes tienden a ingerir menos grasa por Kg de peso.

La **dosificación por gramos** de grasa ingerida es menos práctica pero más fisiológica:

- *Lactantes*: 450 a 900 U de lipasa por gramo de grasa ingerida.
- *Resto de las edades*: 500 a 4000 U de lipasa por gramo de grasa ingerida y día (media 1800 U de lipasa/g de grasa/día). No es aconsejable sobrepasar el límite de 4000 U de lipasa/g de grasa.

El estado nutricional de un paciente debería ser controlado estrechamente desde que es diagnosticado de fibrosis quística para detectar un fallo de nutrición incipiente y tratar al respecto. En Atención Primaria puede resultar útil el peso y talla o longitud (niños menores de 2 años) del enfermo como datos antropométricos y con estos parámetros expresar el peso como un porcentaje del peso ideal para talla, edad y sexo (tabla VII) (36). Se considera bajo peso cuando este porcentaje es inferior al 90% y nos indica que es necesario intervenir desde el punto de vista nutricional de una forma mas o menos agresiva, según el grado de desnutrición (tabla VIII) (36). En aquellos niños en los que la altura está por debajo del percentil 3, el peso ideal para la talla no suele ser el parámetro apropiado para valorar el estado nutricional porque puede dar la idea errónea de un estado de nutrición adecuado.

Un enfermo con fibrosis quística que gana peso, crece y no tiene esteatorrea o la controla con la ingestión de enzimas pancreáticos, no necesita

aumentar la densidad calórica de la alimentación que le corresponda por su edad y sexo. En caso de fallo nutricional se puede determinar el requerimiento energético diario con la fórmula que se adjunta (tabla IX) (36), teniendo en cuenta la actividad del paciente, el estado de la función pulmonar y el grado de malabsorción, y servirá para aumentar la densidad calórica de la alimentación que está recibiendo, calculada a partir de la encuesta alimentaria de 3 ó 5 días de recogida. Es preferible que el incremento calórico de la dieta se haga enriqueciendo la alimentación habitual con aceite de oliva, leche, queso, nata o añadiendo suplementos como batidos de leche hechos en casa, sin embargo hay una amplia variedad de suplementos comerciales en polvo o líquido con un aporte energético desde 1 a 2 kilocalorías por mililitro.

Los pacientes con insuficiencia pancreática deben recibir suplementos de vitaminas liposolubles (A, D, E y K). Los azúcares de absorción rápida deben ser eliminados de la dieta si existe alteración de la tolerancia a la glucosa.

TABLA VII

CÁLCULO DEL PESO COMO UN PORCENTAJE DEL PESO IDEAL PARA LA TALLA (36)

Paso 1º: Determinar el percentil de la altura/longitud del paciente para su edad y sexo con las tablas de crecimiento de nuestra población (37) (si es menor del percentil 3, considerar como percentil 3)

Paso 2º: El peso ideal para la talla es el peso en el mismo percentil que el calculado en el paso 1º. *Ejemplo:* una niña de 6 años con una altura en el percentil 25. Su peso ideal es el que le corresponde al percentil 25 de la curva de peso para una niña de 6 años de edad.

Nota.- Aunque las curvas de crecimiento sólo llegan hasta los 18 años, la experiencia ha demostrado que los valores para esta edad sirven para el cálculo del peso ideal para la talla en niños mayores de 18 años.

Paso 3º: Expresar el peso real como un porcentaje de peso ideal para la talla:

$$\frac{\text{Peso real del enfermo}}{\text{Peso ideal para la talla}} \times 100$$

TABLA VIII

**CLASIFICACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL
(modificación de la clasificación de Waterlow) (36)**

90% al 110%	peso ideal para la talla normal
85% al 89%	malnutrición incipiente
84% al 80%	malnutrición leve
79% al 75%	malnutrición moderada
< 75%	malnutrición severa

TABLA IX
DETERMINACIÓN DE LOS REQUERIMIENTOS ENERGÉTICOS DIARIOS (RED) (36)

RED = GED = IMB x (CA + CE) (en enfermos sin insuficiencia pancreática)
RED = GED x 0.93/CG = [IMB x (CA + CE)] x (0.93/CG) (en insuficiencia pancreática)

Paso 1º: Cálculo del índice metabólico basal (IMB) en kilocalorías, según tabla.

Edad	Mujeres	Hombres
0 a 3 años	61.0 x peso Kg - 51	60.9 x peso Kg - 54
3 a 10 años	22.5 x peso Kg + 499	22.7 x peso Kg + 495
10 a 18 años	12.2 x peso Kg + 746	17.5 x peso Kg + 651
18 a 30 años	14.7 x peso Kg + 496	15.3 x peso Kg + 679
30 a 60 años	8.7 x peso Kg + 829	11.6 x peso Kg + 879

Paso 2º: Cálculo del gasto energético diario (GED): multiplicar IMB por la suma del coeficiente de actividad con el coeficiente de enfermedad, $GED = IMB \times [CA + CE]$.

– Coeficientes de actividad (CA): Confinado en cama = 1.3 ; Sedentario = 1.5 ; Activo = 1.7

– Coeficientes de enfermedad (CE):

Función pulmonar normal o $FEV1 \geq 80\%$ del predicho, CE = 0

Enfermedad pulmonar moderada o $FEV1=41-79\%$ del predicho, CE = 0.2

Enfermedad pulmonar severa o $FEV1 \leq 40\%$ del predicho, CE = 0.3 (Puede llegar hasta 0.5 en afectación pulmonar muy severa. Si no se dispone de prueba funcional respiratoria, valorar clínicamente la severidad de la enfermedad pulmonar).

Paso 3º: Cálculo de los requerimientos energéticos diarios (RED):

– En enfermos sin insuficiencia pancreática o aquellos que toman enzimas y el coeficiente de absorción de grasas es $\geq 93\%$,
 $RED = GED$

– En enfermos con insuficiencia pancreática y coeficiente de absorción de grasas (CG) $< 93\%$,
 $RED = GED \times 0.93/CG$

El CG se expresará dividido por 100, ej. Coeficiente de absorción de grasas de 90%, $CG=0.90$; y se considerará CG como 0.85 si no se conoce.

• OTROS TRATAMIENTOS

a) Postración por calor

Si es severa, ingresar y rehidratar corrigiendo la hiponatremia e hipocloremia según pautas habituales. Si es leve, administrar suplementos de NaCl 2-4 mEq/Kg/día: 1 ampolla de 10 ml de NaCl al 20% tiene 34.2 mEq de Na y 1 g de sal tiene 18 mEq de Na.

b) Hemoptisis

Espustos hemoptoicos o pequeñas hemoptisis repetidas, en ausencia de una alteración de la coagulación, suelen ser indicadores de una exacerbación respiratoria y se deben de tratar con antibióticos. Evitar la medicación que altere la coagulación (ácido acetyl

salicílico, AINEs) y fármacos inhalados irritantes pulmonares. La indicación o no del uso de broncodilatadores inhalados no está bien establecida; si es necesario utilizar alguno, usar bromuro de ipratropio, que teóricamente produce vasoconstricción bronquial (32).

Hemoptisis masiva por rotura de arterias bronquiales por accesos de tos es una complicación poco frecuente. Se define como la pérdida de más de 250 ml de sangre al día o 100 ml/día durante un corto período de tiempo (3-7 días). El tratamiento tiene las mismas recomendaciones que la hemoptisis leve y además: ingreso y corrección de la hipovolemia; vitamina K, 1 ampolla de 10 mg por vía intramuscular. Algunos enfermos pueden beneficiarse al colocarlos en posición decúbito lateral sobre el pulmón que ellos notan que está sangrando e inclinando ligeramente el plano de la cama para que la sangre pueda

drenar y no entrar en el otro pulmón. No hay evidencia de que la interrupción de la fisioterapia respiratoria sea beneficiosa o perjudicial, excepto la técnica de percusión torácica que debe ser suspendida. Si no se logra contener, puede ser útil la administración de desmopresina, 4 mcg vía intravenosa de entrada y seguir con 0.3 mcg/Kg en 12 horas y futura embolización de la arteria interesada. Si hemoptisis amenazante para la vida del paciente, hacer fibrobroncoscopia para tratamiento de emergencia: lavado con suero helado, taponamiento con balón y/o instilación de adrenalina (32).

c) Neumotórax

Es también una complicación poco frecuente. Se debe sospechar si el paciente presenta dolor brusco torácico o en el hombro y dificultad respiratoria. Otras veces es asintomático y se detecta en la radiografía de tórax. Las *medidas* a tomar incluyen: Indicar Rx de tórax AP y L. Hospitalizar. Tratamiento conservador si el neumotórax es menor del 20% del volumen total del hemitórax. Si no aumenta o se reduce en 24 h dar de alta. Si el enfermo tiene sintomatología o el neumotórax es mayor o igual del 20%, se insertará un tubo en el 5-6 espacio intercostal en la línea media axilar, aplicando una presión negativa no mayor de -20 cm de agua. Una vez expandido el pulmón, si pasados unos 5 días persiste fuga de aire, suprimir la succión y sellar el tubo bajo agua. Indicar cirugía (resección de bullas) y/o pleurodesis si reaparece el neumotórax (32).

d) Dolor abdominal agudo

Las causas más frecuentes se detallan a continuación:

– Síndrome de obstrucción intestinal distal (SOID)

El tratamiento en algunos casos basta con ajustar la dosis de enzimas pancreáticos y dar un aporte ade-

cuado de líquidos. Otras veces es preciso recurrir a N-acetilcisteína 20% vía oral y/o en enema. Si este tratamiento no tiene éxito en 48 horas, se debe intentar otro tipo de tratamiento como ácido amidotrizoico por vía oral y/o en enema. Últimamente para el tratamiento oral y también según nuestra experiencia, los dos fármacos anteriores están siendo desplazados por soluciones balanceadas con electrolitos y polietilglicol utilizadas para el lavado intestinal (tabla X) (3,8).

– Apendicitis aguda

Es conveniente pensar en esta posibilidad porque puede confundirse con SOID. El dolor a la palpación en fosa iliaca derecha y la leucocitosis pueden servir para el diagnóstico diferencial porque no son frecuentes en el SOID; la ecografía también puede ayudar. El 90% de las apendicitis en enfermos con fibrosis quística se perforan frente al 10-15% del resto de enfermos. El tratamiento es quirúrgico sin tardanza.

En fibrosis quística hay un síndrome doloroso con apéndice palpable distendido por moco espeso pero sin inflamación, cuya solución es la apendicectomía (8).

– Invaginación intestinal

Es poco frecuente y atípica. Ocurre más en niños de 8-10 años que en lactantes. El dolor abdominal que puede ser intermitente y la masa abdominal palpable suelen ser los únicos síntomas. La ecografía servirá para el diagnóstico y para diferenciarlo del SOID. Generalmente responde al tratamiento conservador con enema bajo control radiológico.

– Pancreatitis

Es más frecuente en enfermos con FQ sin insuficiencia pancreática. La sintomatología suele consistir en dolor abdominal agudo que se irradia a la espalda y vómitos. La amilasa sérica puede estar ele-

TABLA X
TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE OBSTRUCCIÓN INTESTINAL DISTAL

<p>– <i>N-acetilcisteína</i> 20%, 10-30 ml diluidos en una bebida de cola o zumo de frutas cada 4-8 horas y/o 50 ml diluidos en 50 ml de suero salino fisiológico en enema 2-3 veces al día.</p> <p>– <i>Amidotrizoico ácido</i>[®] por vía oral, 100 ml diluidos en 400 ml de agua o zumo (niños menores de 8 años, 50 ml en 200ml) y/o 100 ml en enema; se puede administrar 1-2 veces al día durante 1-2 días y se puede repetir al cabo de 1-2 días.</p> <p>– <i>Solución balanceada con electrolitos y polietilglicol</i>, 750-1000 ml /hora por boca o sonda nasogástrica hasta un total de 4-6 litros (niños 20-40 ml/Kg/hora, máximo 1 litro/hora).</p>
--

vada. Suele ser autolimitante o responder al reposo digestivo.

e) Cefaleas

Suelen ser debidas a la enfermedad sinusal que padecen: senos ocupados con moco colonizado por *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* y/o *Pseudomonas aeruginosa*. El tratamiento con antibióticos orales puede estar indicado, así como aerosoles con suero salino fisiológico o con antibióticos, colistina o tobramicina.

f) Prolapso rectal

Aparece generalmente en niños de 1 a 2 años causado por la combinación de las deposiciones voluminosas frecuentes, la hipotonía e hipotrofia de la musculatura perineal por la desnutrición y el aumento de la presión intra-abdominal por la tos. Se reduce manualmente y se corrige ajustando la dosis de enzimas pancreáticos la mayoría de las veces.

g) Enfermedad hepática

Aunque no hay evidencia de que el ácido ursodesoxicólico modifique la progresión hacia la cirrosis hepática, es prudente tratar con una dosis de 20 mg/Kg/día de ácido ursodesoxicólico dividida en dos dosis a los pacientes con fibrosis quística que tengan datos clínicos, bioquímicos o histológicos de disfunción hepática, colestasis o fibrosis (38).

h) Aspergilosis brocopulmonar alérgica (ABPA)

Esta enfermedad pulmonar es consecuencia de la reacción de hipersensibilidad a las esporas de *Aspergillus fumigatus*, que coloniza con frecuencia las vías respiratorias de los enfermos con fibrosis quística. La incidencia varía de unos estudios a otros (1-15%) debido a la dificultad en el diagnóstico porque se superponen las características clínicas, radiológicas y analíticas de ABPA y de FQ, y debido también a la falta de uniformidad de los criterios diagnósticos. Además, los parámetros inmunológicos varían y pueden disminuir en el tiempo (39). El diagnóstico depende del cumplimiento de la mayoría de los criterios diagnósticos de ABPA (tabla XI) (40).

Las diferentes pautas del tratamiento utilizan corticosteroides, 1-2 mg/Kg/día de prednisona, hasta un máximo de 60 mg, una vez al día por la mañana durante 2-4 semanas, pasando posteriormente del tratamiento diario al intermitente y reduciendo la dosis de corticosteroides de forma progresiva en 3 a 6 meses, según remisión clínica, resolución de los cambios

TABLA XI
CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE ABPA (40)

<p>– CRITERIOS MAYORES</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reacción inmediata en piel al antígeno Af • Anticuerpos precipitantes frente al antígeno Af • IgE total en suero elevada • Obstrucción bronquial episódica (asma) • Eosinofilia en sangre periférica • Historia de infiltrados pulmonares • Anticuerpos IgE e IgG específicas anti-Af <p>– CRITERIOS MENORES</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Aspergillus fumigatus</i> en esputo • Historia de expectoración de tapones marrones • Reactividad cutánea tardía a Af <p>Af = <i>Aspergillus fumigatus</i></p>

radiológicos y espirométricos e IgE total. Se considera como respuesta terapéutica y diagnóstica el descenso de IgE total en un 35% en las primeras 8 semanas de tratamiento. El itraconazol (5 mg/Kg/día en una sola dosis) (41) y la anfotericina nebulizada (5-10 mg dos veces al día) pueden ayudar a la disminución de la dosis y duración del tratamiento con corticosteroides.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Penketh ARL, Wise A, Mearns MB et al. Cystic fibrosis in adolescents and adults. *Thorax* 1987; 42: 256-232.
2. Mahadeva R, Webb K, Westerbeek RC, et al. Clinical outcome in relation to care in centres specialising in cystic fibrosis: cross sectional study. *BMJ* 1998; 316: 1771-1775.
3. Dapena FJ, editor. *Fibrosis quística*. Atención integral, manejo clínico y puesta al día. Salobreña (Granada): editorial Alhulia, s.l.; 1998.
4. Quinton PM. Chloride impermeability in cystic fibrosis. *Nature* 1983; 301: 421-422.
5. 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: 545-549.
6. Hammond KB, Nelson L. Clinical evaluation of the macroduct sweat collection system and conductivity analyser in the diagnosis of cystic fibrosis. *J Pediatr* 1994; 124: 255-260.
7. Lezana JI, Vargas MH, Karma-Bechara J et al. Sweat conductivity and chloride titration for cystic fibrosis diagnosis in 3834 subjects. *J Cystic Fibrosis* 2003; 2: 1-7.

8. Hill CM, editor. *Practical Guidelines for Cystic Fibrosis Care*. Londres: Churchill Livingstone; 1998.
9. Rosestein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. *J Pediatr* 1998; 132: 589-595.
10. LeGrys VA. Sweat testing for the diagnosis of cystic fibrosis: practical considerations. *J Pediatr* 1996; 129: 892-897.
11. Zielenski J, Rozmahel R, Bozon D, et al. Genomic DNA sequence of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gen. *Genomics* 1991; 10: 214-228.
12. Sheppard CN, Welsh MJ. Structure and function of the CFTR chloride channel. *Physiol Rev* 1999; 79: S23-S45.
13. Quinton PM. Physiological basis of cystic fibrosis: a historical perspective. *Physiol Rev* 1999; 79: S3-S2.
14. Matsui H, Grubb BR, Tarran R, et al. Evidence for periciliary liquid layer depletion, not abnormal ion composition, in the pathogenesis of cystic fibrosis airway disease. *Cell* 1998; 95: 1005-1015.
15. Kennedy MJ. Inflammation and cystic fibrosis pulmonary disease. *Pharmacotherapy* 2001; 21 (5): 593-603.
16. Birrer P, McElvany NG, Rüdénbreg A, et al. Protease-antiprotease imbalance in the lung of children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 207-213.
17. Lanng S, Thorsteisson B, Erichsen GR, et al. Glucose tolerance in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1991; 66: 612-616.
18. FitzSimmons SC. The changing epidemiology of cystic fibrosis. *J Pediatr* 1993; 122: 1-9.
19. LiPuma JJ. *Burholderia cepacia*. Management issues and new insights. *Clin Chest Med* 1998; 19: 473-486.
20. Frederiksen B, Thorsteinsson SL, Koch C, et al. Improved prognosis for patients with cystic fibrosis. A result of aggressive centre-based treatment. *Pediatr Pulmonol* 1996; 21: 153-158.
21. Cystic Fibrosis Foundation. Patient registry 1999 annual report; Bethesda, Maryland; September 2000.
22. Elborn JS, Shale DJ, Britton JR. Cystic fibrosis: current survival and population estimates to the year 2000. *Thorax* 1991; 46: 881-885.
23. Cystic Fibrosis Foundation. *Clinical Practice Guidelines for Cystic Fibrosis* 1997. Cystic Fibrosis Foundation. 6931 Arlington Road. Bethesda Maryland 20814.
24. Pryor JA, Weber BA. Physiotherapy in cystic fibrosis – which technique?. *Physiotherapy* 1992; 78: 105-108.
25. Koch C, Høiby N. *Diagnóstico y tratamiento de la fibrosis quística*. *Respiration* (ed. Esp.) 2001; 1:1-9.
26. Döring G, Conway SP, Heijerman HGM, et al. Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a European consensus. *Eur Respir J* 2000; 16: 749-767.
27. Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1999; 340:23-30.
28. Bowman CM. The long-term use of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibr* 2002; 1: S194-S198.
29. Smyth AR, Smyth RL, Tong CY, et al. Effect of respiratory virus infections including rhinovirus on clinical status in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1995; 73: 117-120.
30. Parad RD, Gerard CJ, Zurakowski D, et al. Pulmonary outcome in cystic fibrosis is influenced primarily by mucoid *Pseudomonas aeruginosa* infection and immune status and only modestly by genotype. *Infect and Immun* 1999; 67: 4744-4750.
31. Lang AB, Rudeberg A, Schöni MH, et al. Vaccination of cystic fibrosis patients against *Pseudomonas aeruginosa* reduces the proportion of patients colonised, delays time the colonisation and preserves lung function. *BMJ* (en prensa).
32. Schidlow DV, Taussig L, Knowles MR. Cystic fibrosis consensus conference report on pulmonary complications of cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1993; 15: 187-198.
33. Stevens DL, Herr D, Lampiris H et al. Linezolid versus Vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *CID* 2002;34: 1481-1490.
34. Borowitz DS, Grand RJ, Durie PR. Use of pancreatic enzyme supplements for patients with cystic fibrosis in the context of fibrosing colonopathy. *J Pediatr* 1995; 127: 681-684.
35. Kalnins D, Forstner GG. Pancreatic enzyme supplements – Canadian data. XIIth International CF Congress. *Israel J Med Sci* 1996; 32: S164-S165.
36. Ramsey BW, Farrell PM, Pencharz P et al. Nutritional assessment and management in cystic fibrosis: a consensus report. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 108-116.
37. Hernández M, Castellet J, Narvaiza JL y col. Curvas y tablas de crecimiento del Instituto de Investigación sobre Crecimiento de la Fundación F. Obergozo de Bilbao. Madrid: editorial Garsi; 1988.
38. Sokol RJ, Durie PR. Recommendations for management of liver and biliary tract disease in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28: S1-S13.
39. Hutchenson PS, Knutsen AP, Rejent AJ. A 12-year longitudinal study of aspergillus sensitivity in patients with cystic fibrosis. *Chest* 1996; 110: 363-366.
40. Geller DE, Kaplowitz H, Light MJ et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. *Chest* 1999; 116: 639-646.

41. Stevens DA, Schwartz HJ, Lee JY et al. A randomised trial of itraconazol in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *N Engl J Med* 2000; 342: 756-762.

BIBLIOGRAFÍA BÁSICA EN CASTELLANO

1. Dapena FJ, editor. *Fibrosis quística. Atención integral, manejo clínico y puesta al día*. Salobreña (Granada): editorial Alhulia, s.l.; 1998. Editorial Alhulia, s.l., plaza de Rafael Alberti,1; 18680 Salobreña (Granada).

2. Molina Font JA, Maldonado J. *Fibrosis quística*. En: Cruz Hdez. M, ed. *Tratado de Pediatría*. 8ª ed. Madrid: Ediciones Ergon, 2001; 1031-1040.

3. Boat T. *Fibrosis quística*. En: Behrman RE, Kliegman RM y Jenson HB, eds. *Tratado de Pediatría*. 16ª ed. esp. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana, 2000; 1439-1452.