

# Fibrosis quística y sus manifestaciones respiratorias

M. Ruiz de Valbuena Maiz

Sección de Neumología Infantil. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid



## Resumen

La Fibrosis Quística es la enfermedad genética grave con patrón de herencia autosómica recesiva más frecuente en la población caucásica. Es debida a la aparición de mutaciones en el gen *regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística*, que codifica una proteína alterada, la proteína CFTR. Su mal funcionamiento da lugar a que las secreciones del moco habitual que cubre los epitelios sean más espesas, existiendo manifestaciones clínicas relevantes en el aparato respiratorio, el sistema digestivo, los conductos deferentes y las glándulas sudoríparas. La importante morbimortalidad de esta enfermedad está relacionada con esta afectación pulmonar y sus complicaciones, que son responsables del 95% de los fallecimientos de los pacientes. El espectro clínico de la enfermedad pulmonar es extremadamente amplio. Las piedras angulares del tratamiento siguen siendo: conseguir una nutrición óptima y disminuir la obstrucción pulmonar mediante fisioterapia respiratoria y ejercicio, junto al tratamiento precoz de la infección pulmonar. Pero también, se dispone de un nuevo arsenal terapéutico dirigido en su gran mayoría a corregir el defecto básico de la proteína, que está revolucionando en los últimos años el mundo de la FQ. En las últimas décadas, ha pasado de ser una enfermedad infantil a ser una enfermedad de adultos, compleja y multisistémica.

## Abstract

*Cystic fibrosis is a serious autosomal recessive genetic most common in the Caucasian population. It is due to mutations in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene, encoding an altered protein, the CFTR protein. Malfunction results in thicker mucus secretions usual covering epithelia, having relevant clinical manifestations in the respiratory system, the digestive system, the vas deferens and sweat glands. The significant morbidity and mortality of this disease is related to this lung disease and its complications are responsible for 95% of deaths of patients. The clinical spectrum of pulmonary disease is extremely broad. The cornerstones of treatment remain optimal nutrition, decrease pulmonary obstruction by respiratory physiotherapy and exercise plus the early treatment of lung infection. But we also have a new therapeutic arsenal directed mostly to correct the basic defect of the protein, which is revolutionizing in recent years the world of CF. In recent decades it has become a childhood illness to a complex and multisystemic disease of adults.*

**Palabras clave:** Fibrosis quística; Cribado neonatal; *Pseudomonas aeruginosa*.

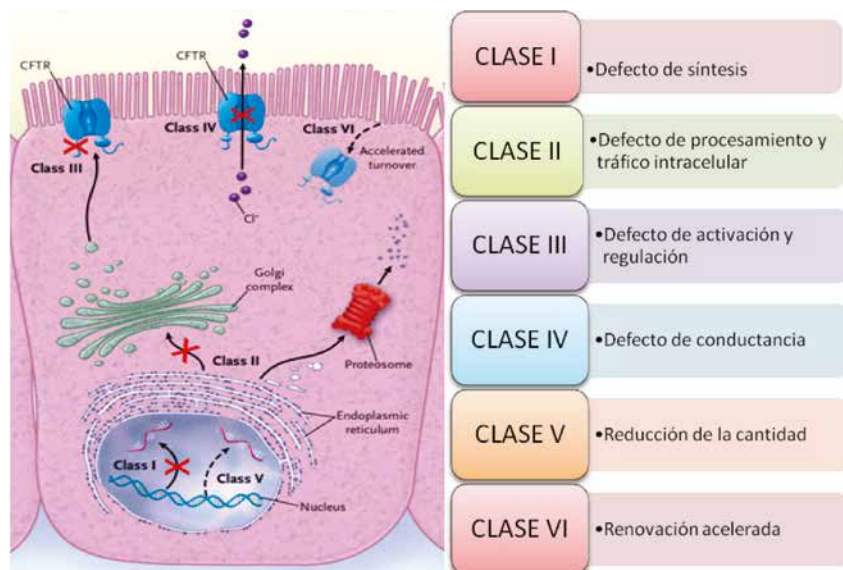
**Key words:** *Cystic fibrosis*; *Newborn screening*; *Pseudomonas aeruginosa*.

*Pediatr Integral 2016; XX (2): 119–127*

La FQ es la enfermedad genética autosómica recesiva más frecuente de la raza caucásica. Se produce por mutaciones en el gen CFTR que codifica una proteína anómala que regula el transporte de iones en las células epiteliales. Este transporte anormal de iones ocasiona un espesamiento de las secreciones, lo que da lugar a la aparición de manifestaciones clínicas, fundamentalmente a nivel respiratorio y digestivo.

La Fibrosis Quística (FQ) es la enfermedad genética grave con patrón de herencia autosómica recesiva más frecuente en la población de origen caucásico, con una incidencia de 1 de cada 1.800-25.000 recién nacidos vivos, dependiendo de la región y/o etnia de origen. Los resultados obtenidos de los estudios epidemiológicos y de detección precoz neonatal demuestran gran variabilidad en la incidencia de

la FQ entre diferentes países y razas. En España, como consecuencia de la implantación desde el año 1999 de los programas de Cribado Neonatal de FQ en las distintas Comunidades Autónomas, se está reconociendo una incidencia inferior a la estimada con anterioridad. En el año 2015, se ha expandido a todas las comunidades y se ha aplicado globalmente a casi 3.000.000 de recién nacidos, detec-



**Figura 1.** Clases de mutaciones de CFTR. Tomado de Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. *Cystic Fibrosis*. *N Engl J Med*. 2005; 352:1992-2001.

tando 460 pacientes con FQ. Ejemplos de incidencia son: Cataluña, 1/6.631; Castilla y León, 1/5.007; Islas Baleares, 1/5.853; Madrid, 1/6.160; y País Vasco, 1/7.700<sup>(1)</sup>. El porcentaje de portadores sanos también varía, aproximadamente 1 de cada 20-37 personas caucásicas es portadora de una mutación de FQ.

En el año 1989, fue identificado y clonado el gen de la FQ<sup>(2)</sup>. Esta alteración genética es debida a la aparición de mutaciones en el gen *regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR)*, localizado en el brazo largo del cromosoma 7, consta de 250 Kb, distribuidos en 27 exones, y codifica una glicoproteína de 1.480 aminoácidos, la proteína CFTR<sup>(3)</sup>. Esta proteína está situada en la membrana apical de las células epiteliales de diferentes sistemas y órganos, regulando los canales de transporte de cloro y sodio y la activación de otros canales secundarios que participan en el transporte de electrolitos<sup>(4)</sup>. Este transporte anormal de iones ocasiona un espesamiento de las secreciones, lo que da lugar a la aparición de manifestaciones clínicas a nivel respiratorio (afectación pulmonar progresiva) y digestivo (insuficiencia pancreática y hepatopatía), sin olvidar otras, como la deshidratación por pérdida de iones en sudor o la azoospermia obstructiva por agenesia de los conductos deferentes, que ocasiona infertilidad en los varones.

A fecha de hoy, se han descrito 2.007 mutaciones del gen CFTR, siendo la mayoría de ellas, mutaciones puntuales mínimas en las que solo se ve afectado un nucleótido que causa diferentes efectos. Las mutaciones se encuentran disponibles para consulta en la *Cystic Fibrosis Mutation Database* (<http://www.genet.sick-kids.on.ca/app>). La primera mutación descrita, y la más frecuente a nivel mundial, es la Phe508del, pero existen otras mutaciones específicas cuya frecuencia varía entre los distintos grupos étnicos. En España se ha descrito una frecuencia media de la Phe508del de entre 50-60% del total de los cromosomas estudiados, siendo la segunda en frecuencia la Gly542X, con un 4-8%, seguida por la Asn1303Lys con un 2-4%. Dependiendo del efecto a nivel de la proteína, las mutaciones del gen CFTR pueden agruparse en seis clases funcionales (Fig. 1). Las mutaciones de clase I conducen a un codón de parada prematuro en el ARN mensajero que impide que la proteína se traduzca al completo. Por tanto, la proteína producida es corta y no funcional. Las mutaciones de la clase II codifican una proteína mal plegada, estructuralmente anormal, y que se elimina por el retículo endoplásmico antes de llegar a la superficie de la célula. A este grupo pertenece la Phe508del. En las mutaciones de las

clases III a VI las proteínas llegan a la superficie de la célula, pero no funcionan adecuadamente. En el caso de las mutaciones de clase III, tienen disminuida la activación del canal y permanecen cerradas. Las mutaciones de clase IV provocan una disminución de la conductabilidad de iones a través del canal. Las mutaciones de clase V codifican proteínas en menor cuantía, que resulta en una cantidad reducida de CFTR en la superficie celular, por lo que se produce una cierta función, pero a un nivel disminuido. Finalmente, las mutaciones de la clase VI conducen a una vida media acortada, debido a la inestabilidad de la proteína y también pueden dañar la regulación de los canales vecinos a la CFTR en la superficie celular. Algunas mutaciones pueden tener propiedades de más de una clase. Las mutaciones de clase I, II y III se conocen como “mutaciones graves”, ya que se asocian con formas clínicas más graves, mientras que las mutaciones de clase IV y V son “mutaciones leves”, asociadas con formas clínicas menos severas.

La importante morbimortalidad de esta enfermedad está relacionada con la afectación pulmonar y sus complicaciones, que son responsables del 95% de los fallecimientos de los pacientes. En la década de los 50, los pacientes fallecían antes de los 2 años, en la década de los 70, la mediana de supervivencia se incrementó hasta los 15 años. En el año 2013, la *Cystic Fibrosis Foundation* (CFF) publicó en su registro anual una mediana de supervivencia de 40,7 años. El aumento tan importante de la supervivencia de estos pacientes, en los últimos años, es debido a una serie de factores, entre los que ha contribuido de forma determinante la implantación de los programas de cribado neonatal. En los países o comunidades donde se realiza, la norma de actuación va dirigida al diagnóstico precoz de la enfermedad, que puede llevarse a cabo mediante un seguimiento clínico estricto, estudios de imagen y funcionales seriados, evaluación de marcadores serológicos e inflamatorios y detección rápida de la adquisición de microorganismos, con el fin de permitir la instauración racional de una terapia precoz y agresiva.

## Diagnóstico

**La prueba del sudor sigue siendo la herramienta fundamental para el diagnóstico de la FQ.**

Actualmente, en la mayoría de países desarrollados, el diagnóstico se realiza en recién nacidos mediante cribado neonatal<sup>(5)</sup>. La prueba del sudor continúa siendo hoy la herramienta fundamental para la confirmación del diagnóstico. Los recientes Consensos de la Sociedad Europea de FQ (ECFS)<sup>(6)</sup> y el americano de la CFF<sup>(7)</sup> basan el diagnóstico en esta prueba, al reconocer las limitaciones del conocimiento sobre la repercusión clínica real de algunas de las mutaciones asociadas a la FQ. Por tanto, la calidad en su realización por personal especializado es fundamental.

De acuerdo con el Consenso Europeo, se establece el diagnóstico de FQ con una concentración de Cl en sudor >59 mmol/l y/o 2 mutaciones CFTR causantes de FQ en *trans* al nacimiento, o a cualquier edad asociado a manifestaciones clínicas características, entre las se incluyen, pero no son exclusivas: bronquiectasias difusas, cultivos de esputo positivos para patógenos aso-

ciados a FQ (en especial, *Pseudomonas aeruginosa* [Pa]), insuficiencia pancreática exocrina, síndrome pierde-sal y azoospermia obstructiva en varones (Tabla I). Se establece el diagnóstico de “Fibrosis Quística no Clásica o Atípica”, si existen, al menos, una de las características fenotípicas citadas, y la prueba del sudor “borderline” (Cl 30-60 mmol/l), junto con la detección de 2 mutaciones y/o una diferencia de potencial nasal (DPN) alterado. Estos pacientes tienen, generalmente, suficiencia pancreática y enfermedad pulmonar más leve, y la afectación clínica puede ser de uno o varios órganos.

## Fisiopatología de la enfermedad pulmonar

El insuficiente o nulo funcionamiento de la proteína CFTR provoca alteraciones en el transporte de los iones, a nivel de todas las células donde se expresa esta proteína, existiendo manifestaciones clínicas relevantes en el aparato respiratorio, el sistema digestivo (páncreas, hígado), los conductos deferentes y las glándulas sudoríparas, dando lugar a que las secreciones del

moco habitual que cubre los epitelios sean más espesas.

La enfermedad pulmonar en la FQ afecta fundamentalmente a las vías aéreas, en tanto que los alvéolos y el intersticio pulmonar no son afectados hasta etapas muy tardías. La expresión del CFTR se da en las células epiteliales de las vías aéreas, sobre todo en las células serosas de las glándulas submucosas bronquiales. La alteración del transporte iónico produce una deshidratación del líquido periciliar de la superficie de la vía aérea, transformando el moco en una secreción espesa y deshidratada. Este aumento de la viscosidad del moco impide un correcto aclaramiento mucociliar<sup>(8)</sup>. Todo ello favorece la colonización bacteriana crónica asociada a una respuesta inflamatoria neutrofílica alterada y mal regulada. Ambos procesos, la infección y la inflamación crónica, producen un círculo vicioso de destrucción tisular, obstrucción del flujo aéreo, aparición de bronquiectasias y otras complicaciones, que determinan una destrucción del tejido pulmonar y, finalmente, conducen a un fallo respiratorio que produce la mayor parte de los casos de morbimortalidad por esta enfermedad<sup>(9)</sup> (Fig. 2).

**Tabla I.** Características fenotípicas sugestivas de FQ (Consenso CFF)

### Enfermedad sinopulmonar crónica

- Colonización/infección persistente por microorganismos típicos de FQ (*Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Stenotrophomonas maltophilia* y *Burkholderia cepacia complex*)
- Tos y producción de esputo purulento crónicos
- Anomalías persistentes en la radiografía de tórax (bronquiectasias, atelectasias, infiltrados, hiperinsuflación)
- Obstrucción de vías aéreas manifestada por sibilancias y atrapamiento aéreo
- Poliposis nasal o alteraciones en los senos paranasales en radiografía o TAC
- Acropaquias

### Alteraciones gastrointestinales y nutricionales

- Intestinal: íleo meconial, síndrome de obstrucción intestinal distal, prolapso rectal
- Pancreática: insuficiencia pancreática, pancreatitis aguda recurrente, pancreatitis crónica, alteración pancreática en pruebas de imagen
- Hepática: ictericia neonatal prolongada, enfermedad hepática crónica manifestada por síntomas clínicos o alteraciones histológicas de cirrosis biliar focal o cirrosis multilobulillar
- Nutricional: retraso en el crecimiento (malnutrición proteico-calórica), hipoproteinemia y edema, complicaciones secundarias a déficit de vitaminas liposolubles

**Síndrome pierde-sal:** deshidratación, alcalosis metabólica crónica

**Azoospermia obstructiva en varones**

## Manifestaciones clínicas de la enfermedad pulmonar

En las últimas décadas, la FQ ha pasado de ser una enfermedad infantil, con afectación digestivo-nutricional y respiratoria, a ser una enfermedad de adultos, compleja y multisistémica. En la actualidad, la población de pacientes mayores de 18 años ronda el 50%<sup>(10)</sup>. Por otra parte, tras la instauración de los programas de cribado neonatal, estamos asistiendo a un gran cambio en las características clínicas de los niños diagnosticados de FQ, en los que no existen signos evidentes de enfermedad, produciendo un cambio sustancial en la forma de actuación de todos los grupos relacionados con la enfermedad. De todas formas, y a pesar de la instauración del cribado neonatal, continúa siendo fundamental conocer las manifestaciones respiratorias de la FQ para realizar una prevención y tratamiento adecuados, con el fin de enlentecer su progresión y su ineludible



Figura 2. Fisiopatología de la afectación respiratoria en FQ.

deterioro. Esta enfermedad condiciona graves problemas físicos y psicosociales que alteran la calidad de vida de los enfermos, de sus familiares y de todo su entorno social. Debido a la complejidad de la enfermedad, se aconseja que los pacientes sean tratados en unidades especializadas con equipos multidisciplinares, pues esta circunstancia ha mejorado la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes.

El espectro clínico de la enfermedad pulmonar es extremadamente amplio y abarca desde lactantes asintomáticos, diagnosticados mediante cribado neonatal o por síntomas clínicos extrapulmonares (gastrointestinales, deshidratación), a niños mayores e incluso adultos con síntomas respiratorios crónicos de larga evolución y enfermedad pulmonar avanzada. Algunos pacientes pueden debutar en los primeros meses de vida con síntomas respiratorios precoces, a menudo, en forma de bronquiolititis de tórpida evolución. Con el paso del tiempo, en la adolescencia o tercera década, las manifestaciones respiratorias se van haciendo más llamativas, especialmente cuando se desarrollan bronquiectasias y aparece tos productiva con esputo amarillento, verdoso y viscoso, y se aíslan los microorganismos característicos de esta enfermedad. Algunos pacientes presentan neumonías de repetición acompañadas en muchas ocasiones de signos de hiperinsuflación pulmonar, y otros son etiquetados de asmáticos de mala evolución.

Esta cronología puede verse alterada en los pacientes diagnosticados por cribado neonatal debido al diagnóstico precoz de la enfermedad y al tratamiento precoz y agresivo de la misma. La evolución clínica va a ser muy variable de un paciente a otro. La

gravedad de la enfermedad podría estar modulada genéticamente, en probable relación con la acción de CFTR y otros factores genéticos (genes modificadores), e influenciada por factores ambientales, situación psicosocial del enfermo y asistencia médica prestada. La relación fenotipo-genotipo está bien establecida para la insuficiencia pancreática, pero no para la gravedad de la afectación pulmonar<sup>(11)</sup>.

La exploración física torácica es, a menudo, normal durante años. En casos con enfermedad pulmonar avanzada, se aprecia taquipnea y anomalías auscultatorias, en forma de crepitantes, *roncus* y, ocasionalmente, sibilancias e hipoventilación alveolar. La configuración del tórax puede estar alterada con tórax en quilla y cifosis. A nivel de la vía aérea superior, puede existir obstrucción nasal, poliposis y otitis media. La presencia de acropaquias puede aparecer con la progresión de la enfermedad y en relación muchas veces con la gravedad de esta.

El comienzo de los síntomas clínicos persistentes se asocia a otros cambios, como la evidencia radiológica de bronquiectasias y el empeoramiento de la función respiratoria. Se afecta inicialmente la vía aérea pequeña por la obstrucción, lo que origina alteración parcheada de la ventilación/perfusión, atrapamiento aéreo y atelectasias. El patrón en la espirometría forzada es obstructivo, con un descenso del FEV<sub>1</sub> (volumen espiratorio forzado en el primer segundo) y de la relación FEV<sub>1</sub>/CVF (capacidad vital forzada). En fases más avanzadas, se observa un patrón mixto obstructivo y restrictivo, con atrapamiento aéreo. Un 25-50% de enfermos pueden cursar con hiperreactividad bronquial con prueba broncodilatadora positiva.

La mayoría de los pacientes pueden presentar radiografía de tórax normal durante años. Los cambios iniciales consisten en hiperinsuflación con aplanamiento de las cúpulas diafragmáticas y engrosamientos peribronquiales. A medida que la enfermedad progresa, se pueden hacer evidentes otras alteraciones, como: imágenes nodulares y micronodulares de impactación mucosa en los bronquios, imágenes de bronquiectasias, bullas subpleurales y, en fases más avanzadas, condensaciones multifocales e imágenes cavitadas que representan grandes bronquiectasias quísticas con niveles hidroaéreos. Las bronquiectasias suelen ser más acusadas en los lóbulos superiores. Los cambios en la TC torácica son mucho más precoces y se pueden encontrar alteraciones incluso en lactantes y niños pequeños, aunque estén asintomáticos y con función pulmonar normal<sup>(12)</sup>. Existen distintos sistemas de puntuación o escalas para cuantificar los cambios apreciados en la Rx de tórax, las más utilizadas: las de Bransfield y la de Crispin-Norman. La escala de Bhalla es la más difundida para cuantificar las lesiones encontradas en la TC.

## Colonización patagénica broncopulmonar

El árbol bronquial del paciente con FQ constituye un nicho ecológico favorable al sobrecrecimiento de los microorganismos. El proceso de inflamación inicial, mediado en parte como consecuencia de las mutaciones en el gen CFTR, tiende a exacerbarse por la presencia de los microorganismos que terminan por colonizar de forma crónica la superficie mucosa, ejerciendo un claro deterioro de la función pulmonar.

En FQ, se suelen utilizar indistintamente los términos “colonización” e “infección”, cuando se hace referencia a la presencia de los microorganismos en la mucosa respiratoria. En general, un estado de “infección” suele indicar un efecto patogénico derivado de la invasión de un tejido, situación que es excepcional para los microorganismos en la FQ, incluido *Pa*. Por el contrario, la “colonización” se produce por el sobrecrecimiento de microorganismos sobre una superficie mucosa y la

patogénesis se desencadena de manera pasiva por liberación de exoproductos y el efecto inflamatorio local. Por ello, en FQ se ha acuñado el término de “colonización patogénica”, que define un estado de colonización con efectos patogénicos<sup>(13)</sup>. También, se asocian a determinadas características de su crecimiento y adaptación al medio, como la formación de biopelículas (*biofilms*) y el carácter hipermutador.

Los microorganismos que colonizan la vía aérea de los pacientes con FQ presentan una secuencia temporal relativamente establecida y asociada a la edad del paciente (Fig. 3). Durante las primeras etapas de la vida, las infecciones víricas propias de la infancia (también en el individuo no afecto de FQ) pueden provocar la denudación del epitelio pulmonar, favoreciendo la colonización bacteriana recurrente y el estado local de inflamación crónica. Se ha demostrado que algunos virus (*Adenovirus* y *Coronavirus*) y también determinadas bacterias (*Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae*) estimulan el sistema fagocítico, favoreciendo la descamación del epitelio y la atracción de los neutrófilos. Con ello se favorece la respuesta inflamatoria presente en el tracto respiratorio, que puede evidenciarse incluso antes de que se aislen los patógenos clásicos y característicos de la FQ.

Tras este período inicial, la colonización más frecuente es la causada por *Staphylococcus aureus* (*Sa*) y *Haemophilus influenzae*. *Streptococcus pneumoniae* coloniza también la mucosa

respiratoria en las primeras etapas, pero su presencia no es más frecuente que en los niños de igual edad sin FQ; no obstante, presentan unos perfiles de resistencia mayores que en estos. *Sa* es a menudo el patógeno que inicia el proceso de colonización crónica que caracteriza a los pacientes con FQ. Recientemente, han aumentado las descripciones de aislados de *Sa* resistentes a la meticilina (*SAMR*). Conforme avanza la edad del paciente y la progresión de la enfermedad, decrece la colonización por *Sa* y aumenta el aislamiento de *Pa*, que se incrementa de forma gradual hasta convertirse en el patógeno más frecuente en la edad adulta, la cual se ha asociado al deterioro progresivo e irreversible de la función pulmonar, siendo la infección endobronquial crónica por este microorganismo, la causa más importante de morbilidad en estos pacientes. *Haemophilus influenzae* aparece con menor frecuencia, junto con otras especies, como: *Burkholderia cepacia*, *Achromobacter xylosoxidans* o *Stenotrophomonas maltophilia*<sup>(14)</sup>.

Además, en los pacientes adultos o multitratados con antimicrobianos, no es raro encontrar en el tracto respiratorio *Aspergillus fumigatus* y diversas especies de *Candida*. Mientras que estas últimas suelen considerarse microorganismos saprofitos sin interés clínico, *Aspergillus fumigatus* se asocia con la aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA). Por último, no es infrecuente en los pacientes también multitratados, el aislamiento de micobacterias atípi-

cas, sobre todo, *Mycobacterium avium*, siendo excepcional el aislamiento de *Mycobacterium tuberculosis*. En la mayoría de los pacientes, hasta en el 70%, el patrón de colonización bronquial no siempre es monomicrobiano y pueden coexistir diferentes patógenos.

La vigilancia microbiológica, mediante el cultivo de esputo, se realizará cada 1-3 meses y en las reagudaciones respiratorias. En los pacientes incapaces de expectorar, se recogerá una muestra mediante frotis faríngeo, aspirado nasofaríngeo o esputo inducido. Aunque el lavado broncoalveolar sería el método ideal, este solo se practicará en situaciones especiales. Se aconseja tratar de forma individualizada las muestras de estos pacientes en laboratorios de microbiología especializados para poder identificar microorganismos no habituales.

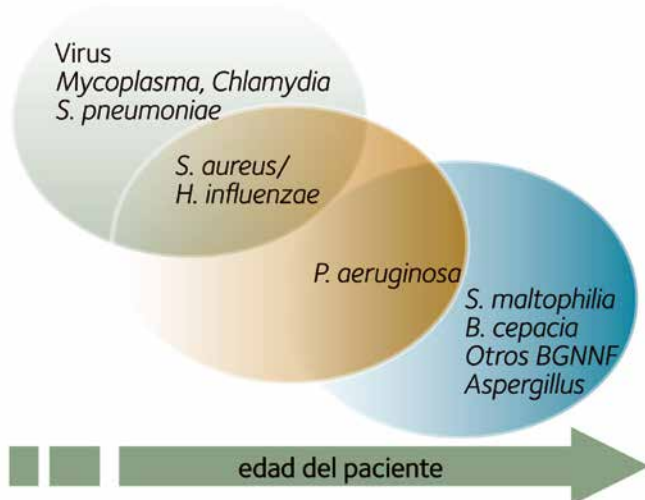
## Tratamiento de la enfermedad pulmonar

El tratamiento se basa en tres pilares fundamentales: la nutrición, la rehabilitación respiratoria y el tratamiento de la infección-inflamación respiratoria.

Las posibilidades terapéuticas actuales y de futuro inmediato están en relación con los diferentes niveles del proceso fisiopatológico. Los pilares básicos del tratamiento del paciente con FQ son: el soporte nutricional adecuado, la terapia de reemplazo con enzimas pancreáticas en aquellos pacientes con insuficiencia pancreática; la rehabilitación respiratoria junto con otros tratamientos que mejoran el aclaramiento mucociliar; y el tratamiento de la infección e inflamación crónica de la vía respiratoria. Además de estos tres pilares básicos, estaría la detección precoz y tratamiento de las enfermedades asociadas a la FQ, como: diabetes, osteopenia y/o hepatopatía.

## Rehabilitación respiratoria y ejercicio físico

La fisioterapia respiratoria es uno de los pilares básicos del tratamiento, con el objetivo de movilizar y drenar las secreciones, disminuyendo el riesgo de infección y la mejoría de la función pulmonar. Debe iniciarse lo más precoz



**Figura 3.** Evolución de los microorganismos que colonizan la vía aérea en el paciente con FQ en función de la edad. BGNNF: bacilos Gram negativos no fermentadores. Tomado de Cantón R, Fernández Olmos A. Colonización patogénica broncopulmonar. En: Salcedo A, Gartner S, Girón RM, García MD, ed. *Tratado de Fibrosis Quística*. Ed: Justim S.L. 2012; p. 97-107.

posible, incluso en aquellos pacientes con afectación pulmonar leve o en los lactantes diagnosticados por cribado neonatal. Se aconseja realizarla 2 veces al día, intensificándola en las reagudizaciones y adaptándola a la edad del paciente con diferentes técnicas que se pueden combinar entre ellas<sup>(15)</sup>. El ejercicio físico tiene también un papel central, dado que favorece la eliminación de secreciones, mejora la capacidad aeróbica y la resistencia cardiovascular y, cuando la duración del programa es suficientemente larga en el tiempo, hay evidencias de que mejora la función pulmonar y la calidad de vida del paciente.

### Tratamientos que mejoran el aclaramiento mucociliar

- Agentes mucolíticos: la enzima *DNAsa recombinante* (Pulmozyme®) destruye el ADN liberado por los neutrófilos, que es el causante del aumento de la viscosidad de las secreciones. Se recomienda en pacientes mayores de 6 años de edad con afectación moderada-grave. Su utilización en casos leves es más limitada. La dosis habitual es una ampolla de 2,5 mg nebulizada sin diluir una vez al día<sup>(16)</sup>.
- Agentes osmóticos: el *suero salino hipertónico* (6-7%) nebulizado actúa como agente osmótico, restaurando la superficie líquida de la vía aérea y mejorando de este modo el aclaramiento mucociliar. A largo plazo, ha demostrado beneficios sobre la función pulmonar y la disminución de las exacerbaciones respiratorias<sup>(17)</sup>. El beneficio de la inhalación en pacientes con FQ con una afectación pulmonar importante está bien establecido, pero el efecto en los pacientes con enfermedad pulmonar más leve aún no es tan claro. Las directrices actuales recomiendan el tratamiento mantenido dos veces al día en pacientes mayores de 6 años de edad.

### Terapia antiinflamatoria

- Los *corticoides orales* solo se utilizan en ocasiones muy concretas. No se recomienda su uso crónico. Actualmente, solo está probada una buena relación beneficio/riesgo en: ABPA, broncoespasmo grave intratable,

enfermedad grave de la pequeña vía aérea y enfermedad terminal, siendo preferible utilizar preparados sin recubrimiento entérico. En cuanto a los *corticoides inhalados*, la evidencia es insuficiente para establecer si los corticoides inhalados son beneficiosos en la FQ, por lo que este tratamiento solo podría ser recomendado en pacientes con hiperreactividad bronquial documentada.

- El *ibuprofeno* se ha empleado en algunos estudios con resultados variables. Diferentes estudios han mostrado que la administración de ibuprofeno a dosis elevadas consigue una mejoría radiológica y nutricional, una reducción del número de hospitalizaciones y una recuperación significativa del FEV<sub>1</sub>. Sin embargo, su uso está ligado a importantes efectos secundarios, aunque los beneficios podrían superar a las complicaciones. Según la CFF, este tratamiento estaría indicado en niños mayores de 6 años con buena función pulmonar (FEV<sub>1</sub>>60%) y sin empleo de otros medicamentos nefrotóxicos y con la necesidad de monitorización farmacocinética.
- Los *macrólidos* son fármacos capaces de modular la producción de citoquinas y la respuesta inmune, inhibir la síntesis de proteínas bacterianas, reducir la formación de *biofilms* y atenuar los factores de virulencia. Se recomienda su uso en pacientes mayores de 6 años crónicamente colonizados por *Pa*. Se aconseja utilizar azitromicina oral, 3 días/semana, en una sola dosis diaria (10 mg/kg, en pacientes con peso <40 kg, o 250-500 mg, en los >40 kg). Se requiere un periodo mínimo de 4-6 meses de tratamiento, no debiendo iniciarse si existe infección bronquial por micobacterias no tuberculosas, ya que los macrólidos son parte del régimen terapéutico frente a ellas.

### Tratamiento de las infecciones respiratorias

La terapia antibiótica en pacientes con FQ está dirigida a la prevención, erradicación y control de la infección respiratoria. El tratamiento precoz e

intensivo de las primeras colonizaciones, como la de *Pa*, la mejoría en las estrategias del tratamiento de las reagudizaciones, así como de la infección crónica, han logrado disminuir la morbilidad de estos pacientes y un aumento en la supervivencia durante los últimos años. El uso de antibióticos en FQ difiere de su uso en pacientes no afectados de la enfermedad, ya que la indicación del tratamiento antibiótico es menos restrictiva, tratándose, por lo general, los patógenos bacterianos aislados en las muestras respiratorias. Los pacientes con FQ, además, presentan particularidades farmacocinéticas diferentes a los individuos sanos, especialmente con los aminoglucósidos y los betalactámicos. El volumen de distribución de estos fármacos está aumentado, existe un mayor aclaramiento por vía renal y, en consecuencia, su vida media está disminuida. Por tanto, se deben establecer medidas destinadas a salvar estas diferencias, como son: el uso de dosis más elevadas y su administración durante periodos de tiempo más prolongados. En cuanto a la vía de administración, los antibióticos se pueden administrar por vía oral, inhalada o intravenosa, en función de la situación clínica del paciente, del patógeno aislado y de su antibiograma. El empleo de antibioterapia inhalada permite obtener un mayor depósito del fármaco a nivel local, en la vía aérea, a la vez que disminuye la exposición y el efecto tóxico en el resto del organismo.

*Pa* es el patógeno más importante en la infección broncopulmonar en FQ. La colonización-infección crónica por este microorganismo se relaciona claramente con una mayor morbilidad y mortalidad, por lo que en la actualidad se recomienda, de forma global, un tratamiento precoz e intensivo ante su primer aislamiento como medida eficaz para evitar el deterioro en la función pulmonar, derivado de la colonización crónica por este patógeno. La reducción de su carga bacteriana es el objetivo terapéutico en la infección crónica y en las exacerbaciones. Recientemente, se ha publicado una actualización del "Grupo Español de Consenso del Tratamiento Antimicrobiano en el Paciente con FQ para la prevención y el tratamiento de la infección bronquial

por *Pa*<sup>(18)</sup>. El tratamiento antibiótico, por tanto, va a estar indicado en las siguientes situaciones:

- Tratamiento precoz y agresivo de la primoinfección por *Pa*. Han sido muchos y variados los tratamientos antibióticos que se han ensayado para el tratamiento de la primoinfección por *Pa*, pero la mejor estrategia terapéutica y la duración de la misma están aún por definir. El consenso español, en la infección inicial, recomienda tratamiento inhalado con colistina (0,5-2 MU/12 h, 1 mes), tobramicina (300 mg/12 h, 28 días) o aztreonam (75 mg/8 h, 28 días) con o sin ciprofloxacino oral (15-20 mg/kg/12 h, 2-3 semanas). Si el paciente presenta clínica de exacerbación, en el caso de síntomas leves, se recomienda siempre tratamiento oral con ciprofloxacino y, en las graves, tratamiento intravenoso (beta-lactámico asociado a un aminoglicósido o una fluoroquinolona) durante 2-3 semanas.
- Tratamiento crónico de mantenimiento de la infección crónica por *Pa*. En la infección crónica, se recomienda solo vía inhalada en tratamiento continuo con colistina o en ciclos *on-off* de 28 días con tobramicina o aztreonam.
- Tratamiento de las exacerbaciones. Los pacientes con FQ en el curso de su enfermedad presentan reagudizaciones o exacerbaciones de la infección pulmonar, no necesariamente manifestadas mediante síntomas respiratorios (Tabla II), por lo que pueden ser difíciles de reconocer, si bien, suelen acompañarse de un deterioro funcional. En estas circunstancias, es necesario iniciar un tratamiento antibiótico, más o menos agresivo, con el fin de restablecer la situación clínica y funcional previa del paciente. La cepa causante de las reagudizaciones suele ser, en la mayoría de los casos, la misma que en la fase estable, por lo que se puede iniciar un tratamiento empírico basado en los cultivos previos. En el caso de *Pa*, durante las exacerbaciones leves-moderadas, se recomienda tratamiento oral con ciprofloxacino

y, en las graves, tratamiento intravenoso (beta-lactámico asociado a un aminoglicósido o una fluoroquinolona) durante 2-3 semanas. En el tratamiento endovenoso, se recomienda el empleo combinado de diferentes antibióticos, con la finalidad de reducir la aparición de resistencias que podría, por el contrario, verse favorecida con la monoterapia. Se deben emplear fármacos con diferentes mecanismos de acción para aprovechar el efecto sinérgico. El régimen del tratamiento antibiótico puede ser hospitalario o domiciliario en función de la situación clínica del paciente, la gravedad de la exacerbación y el ambiente sociofamiliar.

Los intentos por validar nuevos antibióticos inhalados y nuevos sistemas de administración para su uso son una constante. En un futuro cercano, se dispondrá en España de nuevos antimicrobianos, como la colistina en polvo seco, y otros antibióticos inhalados en fase avanzada de desarrollo clínico con resultados prometedores, como: amikacina liposomal, fosfomicina/tobramicina, levofloxacino solución y ciprofloxacino en polvo seco. Estudios futuros sustentarán la rotación y nuevas combinaciones de antimicrobianos. Se

deben establecer también medidas epidemiológicas que eviten nuevas infecciones y la transmisión de *Pa*.

### Tratamiento de las complicaciones respiratorias no infecciosas

- *Atelectasia*: si la causa es un tapón de moco intrabronquial, se tratará con: antibióticos intravenosos, broncodilatadores, mucolíticos y fisioterapia respiratoria intensiva. Si no hay respuesta al tratamiento, se puede realizar una fibrobroncoscopia para aspirar las secreciones espesas e instilar localmente DNasa o suero salino hipertónico.
- *Neumotórax*: se produce por rotura de bullas en la pleura visceral y aparece en un 4% de los pacientes, en general, con enfermedad avanzada. Los síntomas de dolor torácico agudo y disnea nos deben hacer sospechar. El paciente debe ser siempre enviado al hospital ante la sospecha. En caso de neumotórax pequeño (<20% del volumen del hemitórax), se trata con medidas conservadoras (ingreso, reposo y oxigenoterapia). Si es de tamaño superior y/o existe inestabilidad clínica, se tratará con tubo torácico de drenaje y oxigenoterapia y, si no se resuelve o es de repetición, se recomienda pleurodesis quirúrgica.

Tabla II. Criterios para definir las exacerbaciones en los pacientes con FQ\*

Síntomas y signos	Criterios radiológicos, funcionales y/o analíticos
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cambios en la intensidad y características de la tos</li> <li>- Cambio en las características del esputo (aumento del volumen, purulencia y/o consistencia)</li> <li>- Aumento o aparición de disnea y/o disminución de tolerancia al ejercicio</li> <li>- Anorexia, astenia y/o pérdida de peso</li> <li>- Dolor torácico</li> <li>- Fiebre <math>\geq 38^{\circ}\text{C}</math> en más de una ocasión en la semana previa</li> <li>- Aumento de la frecuencia respiratoria</li> <li>- Modificaciones en la auscultación pulmonar</li> <li>- Hemoptisis u otras complicaciones</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Disminución del FEV<sub>1</sub> <math>\geq 10\%</math>, respecto a valores basales de los últimos 3 meses</li> <li>- Disminución de la SatO<sub>2</sub> <math>\geq 10\%</math>, respecto a valores basales de los últimos 3 meses</li> <li>- Aumento de marcadores de inflamación (VSG, proteína C reactiva...)</li> <li>- Aumento del atrapamiento aéreo o aparición de nuevos infiltrados radiológicos</li> <li>- Cambios en la densidad bacteriana de la flora colonizadora o adquisición de un nuevo microorganismo</li> <li>- Modificación o aumento de anticuerpos frente a <i>P. aeruginosa</i></li> </ul>

\*Modificado de Ferkol T, Rosenfeld M, Milla CE. Cystic fibrosis pulmonary exacerbations. *J Pediatr.* 2006; 148: 259-64.

- *Hemoptisis*: se produce por la erosión de las arterias bronquiales hipertrofiadas, dilatadas y tortuosas que vascularizan las bronquiectasias. Habitualmente, suele ser un signo de infección pulmonar o bien por el uso de fármacos antiinflamatorios no esteroideos o déficit de vitamina K. El tratamiento será corregir la causa precipitante y administrar antibióticos. En caso de hemoptisis masiva (240 ml en 24 h), se realizará ingreso hospitalario, preservar la vía aérea, la estabilidad hemodinámica y se iniciará tratamiento antibiótico. Algunos pacientes precisan embolización de las arterias bronquiales, que debe realizarse en centros con experiencia.
- *ABPA*: se produce como resultado de una reacción de hipersensibilidad al hongo *A. fumigatus*. Afecta al 6-11% de los pacientes. Su diagnóstico se dificulta por la similitud de los síntomas y signos con una exacerbación respiratoria, y se manifiesta por un deterioro clínico y funcional que no responde al tratamiento habitual. Hay unos criterios diagnósticos basados en el deterioro clínico, respuesta inmunitaria al hongo y cambios radiológicos y/o funcionales. El tratamiento de elección son los corticoides sistémicos y antifúngicos (itraconazol o voriconazol). En casos resistentes a corticoides, se puede ensayar omalizumab.

### Otros tratamientos

- *Oxigenoterapia y apoyo ventilatorio*: cuando el paciente está hipoxémico, solo durante el sueño, se puede indicar oxigenoterapia nocturna para mantener SatO<sub>2</sub> en rango normal, siempre y cuando no retenga CO<sub>2</sub>. Si el paciente tiene hipoxia o disnea diurna, se debe indicar oxigenoterapia continua (o el mayor número de horas que tolere) para evitar o retrasar la situación de *cor pulmonale*. La ventilación no invasiva ha demostrado su eficacia en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica y en el tratamiento de las reagudizaciones en algunos pacientes.
- *Trasplante pulmonar*: se considera una importante opción terapéu-

tica cuando la función pulmonar está muy afectada y la calidad de vida muy deteriorada, por lo que se indica en pacientes menores de 65 años, con enfermedad pulmonar avanzada sintomática, con una esperanza de vida menor de 2 años y con ausencia de contraindicaciones.

- *Terapia génica*: los ensayos clínicos iniciales se desarrollaron en vectores virales (adenovirus o lentivirus) con poco éxito y con problemas de toxicidad e inmunológicos y, posteriormente, en vectores liposomales y nanopartículas, con respuestas pobres. Las aproximaciones para sustituir el gen CFTR mutado con terapia génica continúan avanzando y se han publicado trabajos con células madre para repoblar la vía aérea con resultados prometedores. En la actualidad, existen varios ensayos clínicos en marcha.
- *Terapia proteica*: terapia con moléculas que tiene como objetivo corregir el defecto funcional a nivel de la proteína CFTR. Se han identificado 3 grupos principales. En primer lugar, los supresores del codón de parada prematuro (mutación de clase I). Estos fármacos consiguen que no se identifique este codón de parada prematuro, por lo que la proteína puede seguir su síntesis al completo, entre ellos el Ataluren (PTC124), con el que están en curso ensayos clínicos en fase III<sup>(19)</sup>. En segundo lugar, los denominados fármacos correctores del CFTR. Estos fármacos están diseñados para corregir el tráfico de la proteína con defectos en el plegamiento (mutación de clase II) hasta la membrana celular, donde podría hacer su función casi con normalidad. En tercer lugar, los denominados potenciadores del CFTR. Estos fármacos tienen por diana la proteína CFTR que está en la superficie celular, con objeto de mejorar su función. Los fármacos potenciadores pueden actuar, por tanto, sobre las mutaciones de clases III, IV, V y VI. Actualmente, están en investigación numerosas moléculas con uno u otro mecanismo, habiendo llegado ya a comercializarse dos de ellas. Ivacaftor (Kalydeco®) es un

fármaco potenciador autorizado para el tratamiento de pacientes con FQ, de edad igual o superior a 6 años y que presentan alguna de las siguientes mutaciones: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N o S549R en, al menos, un alelo del gen CFTR<sup>(20)</sup>. Orkambi®, combinación del potenciador Ivacaftor más el corrector Lumacaftor, está indicado para el tratamiento de pacientes con FQ de 12 años de edad y mayores, homocigotos para la mutación F508del, aprobado por la Agencia Europea del Medicamento, está pendiente de autorización por la Agencia Española del Medicamento.

Hoy en día, la supervivencia de los pacientes con FQ se ha incrementado notablemente gracias a un mejor conocimiento de la fisiopatología de esta enfermedad, al tratamiento multidisciplinario de estos enfermos y a los programas de cribado neonatal. Las piedras angulares del tratamiento siguen siendo: conseguir una nutrición óptima, disminuir la obstrucción pulmonar mediante fisioterapia respiratoria y ejercicio, junto al tratamiento precoz de la infección pulmonar. Pero, también, se dispone de un nuevo arsenal terapéutico dirigido en su gran mayoría a corregir el defecto básico pulmonar que está revolucionando en los últimos años el mundo de la FQ. Ha pasado de ser una enfermedad de la infancia a una enfermedad de adultos, y quizás algún día podamos decir que disponemos de tratamiento para curar esta enfermedad.

### Bibliografía

Los asteriscos reflejan el interés del artículo a juicio de los autores.

1. Gartner S, Cobos N. Cribado neonatal para la Fibrosis Quística. An Pediatr (Barc). 2009; 71: 481-2.
2. Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. Science. 1989; 245: 1059-65.
- 3.\*\* Koch C., N Hoiby. Pathogenesis of cystic fibrosis. Lancet. 1993; 341: 1965-9.
4. Schwiebert EM, Benos DJ, Egan ME, Stutts MJ, Guggino WB. CFTR is a conductance regulator as well as a chlo-



- ride channel. *Physiol Rev.* 1999; 79: S145-66.
- 5.\*\*\* Castellani C, Southern KW, Brownlee K et al. European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. *J Cyst Fibros.* 2009; 8: 153-73.
  - 6.\*\*\* De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, et al. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax.* 2006; 61: 627-35.
  - 7.\*\*\* Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Report. *J Pediatr.* 2008; 153: S4-14.
  - 8.\*\* Donaldson SH. Aclaramiento mucociliar defectuoso. En: Salcedo A, Gartner S, Girón RM, García MD, ed. *Tratado de Fibrosis Quística.* Ed: Justim S.L. 2012; p. 73-80.
  9. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet.* 2009; 373: 1891-1904.
  10. Zolin A, McKone EF, van Rens J, et al. *ECFSPR Annual Report.* 2013.
  11. Mickle JE, Cutting GR. Genotype-phenotype relationships in cystic fibrosis. *Med Clin North Am.* 2000; 84: 597-607.
  12. Hall GL, Logie KM, Parsons F, et al. Air trapping on Chest CT is associated with worse ventilation distribution in infants with cystic fibrosis diagnosed following newborn screening. *PLoS One.* 2011; 6: e23932.
  13. Canton R, Cobos N, de Gracia J, et al; Spanish Consensus Group for Antimi-
  - 14.\*\* De Vrankrijker AM, Wolfs TF, van der Ent CK. Challenging and emerging pathogens in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev.* 2010; 11: 246-54.
  15. Physiotherapy for people with Cystic Fibrosis: from infant to adult. The International Physiotherapy Group for Cystic Fibrosis. 4th edition 2009. [www.cfwf.org/ipg-cf/](http://www.cfwf.org/ipg-cf/).
  16. Hodson ME, McKencie S, Harms HK, et al. Investigators of the epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. Dornase alfa in the treatment of cystic fibrosis in Europe: a report from the Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2003; 36: 427-32.
  17. Elkins MR, Robinson M, Rose BR, et al. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 2006; 354: 229-40.
  - 18.\*\*\* Cantón R, Máiz L, Escribano A, et al: Consenso español para la prevención y el tratamiento de la infección bronquial por *Pseudomonas aeruginosa* en el paciente con fibrosis quística. *Arch Bronconeumol.* 2015; 51: 140-50.
  19. Shoseyov D, Cohen-Cymberknoh M, Wilschanski M. Ataluren for the treatment of cystic fibrosis. *Expert Rev Respir Med.* 2016. [Epub ahead of print].
  20. Kalydeco. Información de Producto disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002494/WC500130696.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002494/WC500130696.pdf).

### Bibliografía recomendada

- Castellani C, Southern KW, Brownlee K et al. European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. *J Cyst Fibros.* 2009; 8: 153-73.
- Guía de práctica clínica europea para el cribado neonatal. Documento fundamental sobre las prácticas de cribado neonatal con algoritmos diagnósticos.
- De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, et al. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax.* 2006; 61: 627-35.
- Interesante documento de consenso europeo sobre los criterios diagnósticos en FQ.
- Cantón R, Máiz L, Escribano A, et al: Consenso español para la prevención y el tratamiento de la infección bronquial por *Pseudomonas aeruginosa* en el paciente con fibrosis quística. *Arch Bronconeumol.* 2015; 51: 140-50.
- Artículo fundamental, recientemente publicado, del manejo de la primoinfección e infección crónica por *Pa*, muy útil para todo el que trabaje con estos pacientes. Hace un excelente resumen de la fisiopatología de la infección por *Pa* en el paciente de FQ y de todos los tratamientos disponibles hasta la fecha.

## Caso clínico

### Anamnesis

Lactante de sexo femenino, de 6 meses de edad, con diagnóstico de fibrosis quística por cribado neonatal, que acude a la Unidad de Fibrosis Quística por empeoramiento respiratorio en los últimos 3 días. Refieren aumento de tos y rinorrea desde hace 3 días junto con dificultad respiratoria en las últimas horas. Afebril. Decaída y apetito escaso.

### Antecedentes personales

Embarazo controlado sin incidencias. Parto eutócico. PAEG. Lactancia mixta. Diagnóstico de FQ por cribado neonatal (TIR: 145 ng/ml, estudio de mutaciones: homocigoto F508del/F508del. Clorimetrías: 71 mEq/l). Colonización crónica por *S. aureus*. No cultivos positivos para *Pseudomonas aeruginosa*. Insuficiencia pancreática.

Tratamiento habitual: enzimas pancreáticas en las tomas, complejo polivitamínico + vitamina D oral, nebulizaciones con suero salino hipertónico 7% cada 12 horas y fisioterapia respiratoria 2 veces al día.

### Exploración física

P: 6,5 kg.  $T_{ra}$ : 36,4°C. FC: 105 lpm. FR: 55 rpm. Sat O2: 92%.

Buen estado general. Bien nutrida y perfundida. Algo ojerosa. No alteraciones cutáneas. Polipnea con tiraje subcostal e intercostal leve, no tiraje supraesternal. Auscultación cardiaca: rítmica sin soplos. Auscultación pulmonar: discreta hipoventilación en ápex derecho, crepitantes húmedos bilaterales generalizados. Abdomen algo distendido, blando y depresible, sin masas ni visceromegalias palpables. ORL: rinorrea anterior espesa, hiperemia faríngea, otoscopia normal bilateral, no se palpan adenopatías. Exploración neurológica dentro de la normalidad.

### Exámenes complementarios

Rx tórax AP: imagen sugestiva de atelectasia en LSD, infiltrados peribronquiales bilaterales.

Aspirado nasofaríngeo: VRS positivo. Se aísla *Pseudomonas aeruginosa* morfotipo no mucóide.



# Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de *Pediatría Integral*, que deberá contestar "on line" a través de la web: [www.sepeap.org](http://www.sepeap.org).

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

## Fibrosis quística y sus manifestaciones respiratorias

### 33. La fibrosis quística:

- Es la enfermedad genética más frecuente en la raza caucásica.
- Es una enfermedad autosómica dominante.
- Se produce por la mutación de un gen en el brazo corto del cromosoma 7.
- Las respuestas a y c son correctas.
- Ninguna de las anteriores es correcta.

### 34. El pilar o los pilares básicos del tratamiento en la fibrosis quística son:

- La fisioterapia respiratoria.
- El tratamiento de la infección y la inflamación crónica a nivel respiratorio.
- El soporte nutricional adecuado.
- a y c son correctas.
- a, b y c son correctas.

### 35. El patógeno fundamental en la colonización bronquial crónica en la FQ es:

- Haemophilus influenzae*.
- Staphylococcus aureus*.
- Pseudomonas aeruginosa*.
- Aspergillus fumigatus*.
- Pneumocystis carinii*.

### 36. El tratamiento antibiótico de las exacerbaciones respiratorias en FQ:

- Se realiza siempre por vía oral.
- Se realiza siempre por vía intravenosa.

- Se realiza siempre por vía inhalada.
- No debe basarse en las colonizaciones habituales del paciente.
- Debe basarse en las colonizaciones habituales del paciente.

### 37. Respecto a las complicaciones respiratorias en FQ, señale lo falso:

- Cuando el paciente tiene una hemoptisis no siempre tiene que ingresar.
- La aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) afecta entre el 6-11% de los pacientes con FQ.
- La atelectasia no es una complicación en FQ.
- En caso de neumotórax pequeño, se trata con medidas conservadoras.
- Siempre que hay una hemoptisis está indicado poner tratamiento antibiótico.

### Caso clínico

### 38. Respecto al caso clínico, ¿qué actitud considera la más adecuada?

- Observación domiciliaria, lavados nasales frecuentes y control radiológico en 48 horas.
- Avisar al intensivista de guardia, pues es un paciente de riesgo y su situación se puede deteriorar en las próximas horas y estaría más vigilado en la UCI pediátrica.
- Ingreso, oxigenoterapia, nebulizaciones de suero salino hipertónico, antibioterapia oral +

inhalada y suspender la fisioterapia respiratoria habitual.

- Ingreso, oxigenoterapia, nebulizaciones de suero salino hipertónico, antibioterapia oral o iv + inhalada y fisioterapia respiratoria habitual.
- Ingreso, oxigenoterapia, nebulizaciones de suero salino hipertónico, fisioterapia respiratoria habitual sin antibiótico.

### 39. ¿Qué tratamiento antibiótico, si es que está indicado, sería la mejor opción de entre los siguientes?

- Ciprofloxacino oral durante 1 semana + Tobramicina inhalada durante 28 días.
- Colimicina inhalada durante 2 semanas.
- Ceftazidima iv + Tobramicina iv + Colimicina inhalada durante 1 mes.
- Ninguno, pues al tratarse de una bronquiolitis por VRS no está indicado el tratamiento antibiótico.
- Amoxicilina-clavulánico iv durante 2 semanas.

### 40. Respecto a la atelectasia, ¿qué actitud considera la más adecuada?

- De momento, actitud expectante, empezar el tratamiento previo y valorar control radiológico para ver evolución.
- Fibrobroncoscopia urgente.
- Suspender la fisioterapia respiratoria habitual, pues es perjudicial si tiene una atelectasia.
- Hacer una TC torácica.
- Ninguna de las anteriores es una respuesta válida.