

## **FIBROSIS QUÍSTICA**

La **fibrosis quística** es una enfermedad hereditaria multisistémica, provocada por una mutación genética que ocasiona una disfunción del canal transportador de cloro en la superficie celular de los tejidos exocrinos. Como consecuencia de dicha alteración las secreciones se vuelven espesas y es la magnitud de dicho trastorno el que ocasiona un abanico de fenotipos clínicos de la enfermedad.

La fibrosis quística es la enfermedad autosómica recesiva más frecuente en la población caucásica con una frecuencia que va desde 1/2.000 a 1/3.000 nacidos vivos, y su incidencia es probable que aumente si se incorpora de forma rutinaria el *screening* neonatal y el estudio genético de los pacientes con fenotipos de enfermedades leves o limitadas a un solo órgano<sup>1</sup>.

### **Etiopatogenia**

La anomalía genética se sitúa en el gen CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) ubicado en el brazo corto del cromosoma número siete. El gen CFTR codifica una proteína (también llamada CFTR) que actúa como canal de cloro. Esta proteína funciona normalmente permitiendo la salida de cloro al lumen canalicular. Al ocurrir una alteración en la proteína CFTR se produce una salida inadecuada de cloro a los lúmenes canaliculares, disminuyendo así la fuerza osmótica canalicular capaz de arrastrar agua al lumen, tornándose las secreciones viscosas y espesas. Esto ocasiona la acumulación canalicular de secreciones, con consecuente inflamación y posible sobreinfección, lo que lleva a daño del órgano donde el fenómeno ocurre. Se crea así un ciclo vicioso de inflamación, infección y destrucción tisular, con disfunción y daño progresivo del órgano. El árbol bronquial y sistema rinosinusal es donde el problema se hace más evidente, ocurriendo también en los ductos pancreáticos, hepáticos e intestino, dentro de otros. La manifestación clínica de la enfermedad no es homogénea, ni en edad de inicio de los síntomas, ni en la cantidad de órganos involucrados, como tampoco en la gravedad del daño ocasionado. Lo anterior se explica por el amplio repertorio de mutaciones posibles que pueden afectar al gen CFTR, lo que traducirá distintos grados de compromiso en la función

del canal CFTR, desde la ausencia total en la superficie canalicular hasta canal presente pero disfuncionante; ello determinará el fenotipo que exhiba un determinado paciente.

Se han descrito más de dos mil mutaciones en el gen de CFTR, de ellas hasta la fecha, 312 causarían enfermedad<sup>2</sup>. Las mutaciones se clasifican en seis grupos, dependiendo de la alteración que generen en el proceso de génesis, expresión o funcionamiento de la proteína de CFTR. Es así como se abarca un espectro de trastornos en la proteína CFTR desde su ausencia absoluta a nivel de membrana (ya sea por transcripción defectuosa de la proteína desde el DNA (Grupo I) o por defecto en el procesamiento de la proteína (Grupo II)), hasta que exista proteína en la membrana pero ésta sea defectuosa en la regulación de la activación del canal (Grupo III), defectuosa en la conductancia del canal (Grupo IV), o que la proteína sea menos abundante (Grupo V). Es comprensible que los pacientes con ausencia de expresión de la proteína en la membrana (Grupos I y II), o con presencia de proteína pero que ésta es severamente disfuncional (Grupo III), se comporten de forma distinta a los pacientes en los cuales sí existe proteína en la membrana, ya sea parcialmente funcional o en menor cantidad (Grupos IV y V). Estos últimos dos grupos se manifiestan con fenotipos más leves de la enfermedad, exhibiendo en general buena función pancreática exocrina presentando síntomas respiratorios y desarrollo de bronquiectasias de forma más tardía. Son justamente éstos quienes constituyen un desafío diagnóstico para los médicos clínicos que atienden a población adulta, pues ellos pueden tener niveles normales de cloro en el sudor y, en el escenario clínico correcto, sólo estar el diagnóstico avalado por exámenes genéticos<sup>3</sup> (ver proceso diagnóstico).

Dado que la anomalía genética es recesiva, se requiere que ambos alelos del cromosoma siete (uno de cada padre) presenten alguna mutación para desarrollar la enfermedad. Es posible predecir con algún grado de precisión el comportamiento clínico de un paciente de acuerdo a las mutaciones genéticas que éste presente<sup>2</sup>.

### **Cuadro clínico**

Habiendo examinado la genética de esta condición, podemos comprender el curso clínico variable y la existencia de un amplio abanico de fenotipos. La traducción clínica de

ello será diversa según el grado de disfunción del canal de cloro, manifestándose con infecciones rinosinuales, formación de bronquiectasias, insuficiencia pancreática exocrina, falla pancreática endocrina (y debut de diabetes mellitus tipo 1), problemas hepáticos, osteoporosis e infertilidad. En la infancia es común el debut de formas más severas de la enfermedad, presentando íleo meconial, síntomas respiratorios y retraso pondo-estatural. Las manifestaciones clínicas en niños y adolescente incluyen tos productiva, a veces con franca broncorrea, y síndrome de malabsorción con retraso pondo-estatural y diarrea. A medida que progresa la enfermedad en el curso de los años, las sobreinfecciones pulmonares, ya sea como infecciones crónicas o sobreinfecciones agudas, son cada vez más frecuentes. Los microorganismos que se van identificando en la expectoración van variando a lo largo de la vida. Es así como a edad temprana son frecuentes *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae* para dar paso luego a *Pseudomonas aeruginosa*, siendo menos frecuentes el aislamiento de *Stenotrophomonas maltophilia* y *Burkholderia cepacia*.

El mejor manejo de la patología respiratoria y gastrointestinal gracias a las nuevas terapias incorporadas en las últimas décadas, han permitido prolongar la sobrevida de los pacientes. Esto representa nuevos desafíos terapéuticos al ponerse de manifiesto complicaciones tardías que antes no veíamos debido a la pobre sobrevida. Así objetivamos en algunos pacientes la aparición de diabetes debido a insuficiencia pancreática endocrina, osteoporosis, e hipogonadismo. Los hombres presentan en su gran mayoría azoospermia obstructiva, pudiendo superar la infertilidad con técnicas de aspiración espermática y fertilización asistida.

### **Diagnóstico**

El diagnóstico de la enfermedad se realiza clásicamente por la sospecha clínica, por compromiso de uno o más órganos diana, sumado al test del sudor alterado o a la confirmación con el examen genético (Tabla 1). Sin embargo, en países que emplean el screening universal neonatal con el test de tripsina inmunoreactiva en sangre de talón, se espera que la mayoría de los casos sean diagnosticados en el nacimiento<sup>4</sup>.

La sospecha clínica se establece principalmente en pacientes pediátricos o adultos con infecciones respiratorias recurrentes, rinosinusitis crónica y/o presencia de bronquiectasias, síntomas de malabsorción intestinal o azoospermia. Los pacientes con diagnóstico en etapas adultas es más común que presenten una variedad “no clásica” de la enfermedad, manifestada frecuentemente por test del sudor normales o en rangos intermedios, con enfermedad pulmonar y mínima o ausente disfunción gastrointestinal<sup>5</sup>. Se estima que sólo el 7% de los casos de fibrosis quística se diagnostica en individuos mayores de 18 años<sup>6</sup>.

Dentro de los exámenes que nos permiten aproximarnos al diagnóstico de la disfunción del canal CFTR se encuentran: el test del sudor, la identificación de mutaciones de CFTR capaz de generar enfermedad y el test de medición de diferencias de potenciales nasales. La forma más común y tradicional de aproximarse al diagnóstico es realizar el test del sudor a pacientes con sospecha clínica, screening neonatal alterado (después de la segunda semana y sobre 2 kilos) o a hermanos de paciente con fibrosis quística. El test de sudor se realiza mediante estimulación de sudoración por iontoforesis con pilocarpina en una determinada área de piel (una extremidad, generalmente el antebrazo). En la muestra de sudor recogida se analiza la concentración de cloro. En la fibrosis quística, el defecto en CFTR genera un aumento en la excreción de cloro en las glándulas sudoríparas, a diferencia del resto de las células canaliculares. Un resultado  $\geq 60$  mmol/L es anormal y altamente sugerente de diagnóstico de fibrosis quística, un resultado entre 40-59 mmol/L cae en el rango indeterminado y requiere de más exámenes para confirmar el diagnóstico. El test del sudor podría resultar en rango normal en pacientes enfermos con fibrosis quística que tengan mutaciones que traduzcan fenotipos leves (mutaciones de grupo IV y V). Ellos generalmente no tienen insuficiencia pancreática exocrina y debutan a mayor edad que las formas severas. Es en este grupo, cuando exista la sospecha clínica adecuada, en quienes será necesario realizar otros exámenes (estudio genético o de potenciales nasales) para lograr la confirmación diagnóstica<sup>8</sup>.

El examen genético de DNA, ya sea por secuenciación o por amplificación de un grupo puntual de mutaciones, se reservaba para la confirmación diagnóstica, para casos en

que el test del sudor mostraba resultados equívocos y para realizar consejería genética. Sin embargo, con el advenimiento emergente de la terapia *target* o blanco según mutación genética, será cada vez será más relevante conocer las mutaciones puntuales que presente cada paciente (ver tratamiento). En Chile, en este momento no disponemos de exámenes de secuenciación comerciales y los exámenes de amplificación varían según el kit empleado examinando entre 36 a 50 mutaciones, las más comunes en la población por prevalencia. En el extranjero es posible realizar exámenes de amplificaciones de hasta 102 mutaciones, o incluso secuenciar completamente el gen identificando todas las posibles mutaciones, incluidas deleciones y duplicaciones, que pueden afectarlo. En la interpretación de los resultados se debe tener en consideración que hasta la fecha se ha reconocido el rol patogénico de sólo 312 de las 2.000 mutaciones conocidas.

A nivel global la mutación más frecuentemente detectada es la F508D. Ésta se encuentra presente en al menos un alelo de alrededor del 87% de los paciente con fibrosis quística en Estados Unidos, siendo la mutación homocigota en un 46%<sup>9</sup>. La F508D corresponde a una mutación del Grupo II, ocurriendo un problema en el procesamiento y tráfico de la proteína, la que no logra alcanzar la membrana canalicular.

El examen de medición de diferencia de potenciales nasales no está ampliamente disponible y debe ser realizado sólo en centros experimentados, debido a la estandarización de la técnica requerida. Su uso se reserva para casos donde el test del sudor y test genético resultan equívocos (ejemplo, paciente con sospecha clínica, test del sudor con rango intermedio o normal, y examen genético de amplificación de grupo de mutaciones que sólo identifica un alelo enfermo). La presencia de poliposis nasal e inflamación rinosinusal puede generar resultados falsos negativos.

## **Tratamiento**

El tratamiento de la fibrosis quística debe abarcar todo el espectro multisistémico de la enfermedad. Tradicionalmente el tratamiento se ha basado en medidas de soporte para aumentar el clearance mucociliar del árbol bronquial y rinosinusal, prevenir y tratar de forma agresiva las infecciones respiratorias, y el manejo adecuado del compromiso

extrapulmonar de la enfermedad (insuficiencia pancreática exocrina con malabsorción, diabetes mellitus, osteoporosis, enfermedad hepatobiliar, entre otras). Con el advenimiento de nuevos fármacos capaces de mejorar el defecto en el canal CFTR (llamadas terapias moduladoras), se logra mejorar la excreción de cloro al lumen canalicular, con lo que el enfrentamiento hacia la enfermedad ha tomado un giro dramático y seguirá avanzado rápidamente en ese sentido. Las terapias moduladoras tienen por objetivo actuar como tratamiento *target*, contrarrestando el defecto en la producción o funcionamiento del canal CFTR. En esa línea ya se comercializan fármacos moduladores capaces de optimizar la apertura de CFTR en la membrana (llamados potenciadores, como por ejemplo: Ivacaftor, utilizados en mutaciones del Grupo III como la mutación G551D) o permitiendo el correcto doblamiento de la proteína CFTR en el aparato de Golgi aumentando el número de moléculas de CFTR expresados en la superficie celular (llamados correctoras como Lumacaftor). Es posible combinar ambas moléculas (Ivacaftor/Lumacaftor) y usarlas en determinadas mutaciones (ej: F508D homocigoto) obteniendo buenos resultados clínicos, con reducción considerable en las exacerbaciones respiratorias y mejoría del VEF<sub>1</sub><sup>10,11</sup>. Con esta terapia moduladora se impacta en la génesis de la enfermedad. Estos tratamientos son de elevado costo, en Chile hasta la fecha no están disponibles para su venta, pero es factible importarlos.

Las estrategias de manejo convencional de la enfermedad desde el ámbito pulmonar van destinadas a enlentecer la velocidad de progresión de la enfermedad, mejorar la calidad de vida, disminuir las exacerbaciones, mejorar la supervivencia, e idealmente con la terapia moduladora lograr el control de la enfermedad. Revisaremos las estrategias destinadas al control de las infecciones bacterianas y a las terapias dirigidas a promover el clearance de secreciones.

### **Control de las infecciones bacterianas**

En la fibrosis quística el empleo de antibióticos se divide en tres grandes escenarios: a) Erradicación de infección reciente, b) Tratamiento de las exacerbaciones infecciosas y c) Supresión de la infección crónica.

### **a) Erradicación de infección reciente**

La recomendación para los pacientes con fibrosis quística es realizar cultivos de expectoración de manera rutinaria cada tres meses, con el fin de conocer la flora que coloniza al paciente e identificar de forma precoz la infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa* (mal llamada “colonización”). La infección crónica por *Pseudomonas spp* se asocia a mal pronóstico, con un deterioro acelerado de la función pulmonar y mayor morbimortalidad<sup>12</sup>. Por desgracia hasta en un 80% de la población adulta con fibrosis quística se aísla *Pseudomonas aeruginosa* en sus cultivos rutinarios<sup>13</sup>, representando infección crónica en la gran mayoría de ellos. Las estrategias terapéuticas se centran en su detección temprana y erradicación oportuna, con el propósito de evitar la infección crónica.

Las especies del género *Pseudomonas* tienen múltiples mecanismos de resistencia, dentro de los que se cuenta la producción de un polisacárido denominado alginato que las recubre protegiéndolas de los mecanismos de defensas del huésped. Es posible identificar estas cepas porque en las placas de los cultivo de expectoración en el laboratorio toman características mucoideas<sup>14</sup>. Desde la infección inicial hasta la infección crónica pasan algunos meses y se ha planteado que el viraje del fenotipo a uno mucoideo sería uno de los factores involucrados. Es en la fase previa a la infección crónica donde tendremos mayor probabilidad de éxito de lograr la erradicación bacteriana con el tratamiento.

La estrategia con mayor evidencia para lograr la erradicación de *Pseudomonas spp* es la Tobramicina inhalada en dosis de 300 mg cada 12 horas durante 28 días, con lo que se alcanzan tasas de éxito del 93% al mes siguiente de haber terminado tratamiento<sup>15</sup> y del 70% en el seguimiento a cinco años<sup>16</sup>.

No sólo la infección crónica por *Pseudomonas spp* empeora el pronóstico de los enfermos, sino que la infección por *Burkholderia cepacia* se asocia también a deterioro acelerado de la función pulmonar y a menor sobrevida. No existe una estrategia universal demostrada de erradicación para este microorganismo. La presencia de infección crónica por este microorganismo es considerada en algunos centros como una contraindicación para el trasplante pulmonar, determinado por los pobres resultados clínicos obtenidos después del trasplante en los pacientes infectados con este microorganismo.

### **b) Tratamiento de la exacerbación infecciosa**

Siempre se debe tener en consideración que no se recomienda tratar cada cultivo de expectoración positivo en los pacientes con fibrosis quística (a menos que sea intentos iniciales de erradicación de *Pseudomonas spp* no mucioidea). Estos pacientes están infectados crónicamente o mal llamados “colonizados” por microorganismos y el uso indiscriminado de antibióticos sólo conduce a seleccionar subpoblaciones más resistentes, complejizando el tratamiento de las exacerbaciones infecciosas. Si bien no existe una definición formal de exacerbación, entendemos a ésta como un aumento de los síntomas basales de tos con aumento y/o cambio en las características de la expectoración, refiriendo algunos pacientes disnea y fatiga. La fiebre está presente sólo en un pequeño porcentaje de pacientes. La decisión de realizar tratamiento ambulatorio u hospitalizado de la exacerbación se basa en criterios clínicos de gravedad (alteración de los signos vitales: taquicardia, polipnea, fiebre, e hipoxemia) indicando esta última en las crisis moderadas y graves o la necesidad de tratamiento antibiótico endovenoso por resistencia de los gérmenes. El esquema de cobertura antibiótica inicial se basa generalmente en los cultivos previamente conocidos del paciente, tomando la precaución de entregar siempre adecuada cobertura para los patógenos comunes de la comunidad. Se recomienda tomar cultivos de expectoración antes de iniciar el tratamiento antibiótico, o si no es posible ello, evitar diferir el inicio del tratamiento antibiótico y tomar los cultivos de muestras respiratorias lo más precoz posible luego del inicio del esquema antibiótico. Se puede realizar ajuste del tratamiento según el resultado inicial de la tinción de gram de expectoración y luego con el resultado de los cultivos, en especial ajustando según sensibilidad de los microorganismos aislados. En las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* usualmente utilizamos esquema de doble cobertura antibiótica para las exacerbaciones moderadas y graves, sin existir una evidencia sólida que respalde esta conducta. En las infecciones severas siempre cubrimos *Pseudomonas spp* y *Staphylococcus aureus*. La duración del tratamiento no está normada, se recomienda tratamientos prolongados por al menos 10-14 días. En las exacerbaciones leves se pueden utilizar antibióticos orales. Se debe tener en consideración que en los



pacientes con fibrosis quística, el clearance renal está aumentado para algunos de ellos, lo que requiere que usemos dosis más elevadas que las que convencionalmente empleamos, por ejemplo Ciprofloxacina en dosis de 750 mg cada 12 horas. Se recomienda intensificar la kinesioterapia respiratoria y terapia de aclaramiento de secreciones respiratorias durante la exacerbación.

### **c) Supresión de infección crónica**

Se define la infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa* (mal llamada colonización) a aquellos pacientes en que se haya aislado este microorganismo en más del 50% de los cultivos de muestras respiratorias en el último año. El uso de antibióticos en estos pacientes no tiene por fin erradicarlos, sino probablemente mantener una baja densidad de bacterias en la vía aérea, disminuyendo el riesgo de exacerbaciones y daño estructural de la vía aérea. Toda la evidencia en esta área está en la infección crónica por *Pseudomonas spp*, donde el uso crónico de antibióticos nebulizados como Tobramicina cada doce horas por cursos de 28 días con descanso de 28 días, logra disminuir la tasa de hospitalizaciones en hasta un 26%, mejorar el VEF<sub>1</sub> y lograr ganancia de peso<sup>17</sup>. Cabe mencionar que aun cuando la cepa de *Pseudomonas spp* aislada sea resistente *in vitro* a la Tobramicina, el beneficio clínico es similar, lo que probablemente se condice con que existen múltiples cepas de *Pseudomonas* colonizante en las vías respiratorias de un mismo paciente, y que la que identificamos en un cultivo puntual es sólo la que predomina en ese determinado momento.

## **Terapias dirigidas a promover el aclaramiento de secreciones respiratorias**

### **a) Agentes mucoactivos**

Dentro de ellos se cuentan la Dornasa alfa, el suero hipertónico y la N-acetilcisteína como los mayores representantes. La DNAsa recombinante humana o dornasa alfa es una enzima que degrada el DNA extracelular contenido en las secreciones purulentas y viscosas de las vías aéreas, facilitando su eliminación. Su empleo logra mejoría en la función pulmonar (VEF<sub>1</sub>) y disminución en el número de exacerbaciones<sup>18</sup>. Si bien el trabajo original

la emplea de forma nebulizada en dosis de 2,5 mg diluidos en 2,5 ml de forma diaria, otro estudio demuestra que su uso en días alternos logra similares beneficios a un menor costo<sup>18,19</sup>. Durante las exacerbaciones infecciosas se recomienda intensificar el tratamiento con Dornasa alfa a uso de forma diaria o cada 12 horas, según la magnitud de la broncorrea y gravedad de la exacerbación. Siempre procuramos que posterior al uso de Dornasa alfa se emplee alguna técnica de fisioterapia respiratoria.

El suero hipertónico es otro de los fármacos empleados como promotores del clearance mucociliar. En los estudios se emplea habitualmente concentraciones de solución salina al 7%, nebulizando 4 ml cada 12 horas, lo que, en comparación a placebo, demuestra un beneficio en cuanto a mejoría en la calidad de vida y reducción en la tasa de exacerbaciones<sup>20</sup>. Sin embargo, los estudios que comparan el suero hipertónico y la DNAsa demuestran la superioridad de éste segundo agente<sup>19</sup>. Se debe tener especial precaución cuando se inicia el tratamiento con suero hipertónico en pacientes con fibrosis quística, pues puede ocasionar broncoconstricción severa en algunos de ellos. La recomendación formal es que las primeras nebulizaciones sean realizadas bajo supervisión de personal de salud e idealmente con medición de VEF<sub>1</sub> seriados después de la nebulización, comenzar con concentraciones creciente graduales de suero hipertónico (ej: 3%, 5% y finalmente 7%). Por último, la N-acetilcisteína es un compuesto que logra romper puentes disulfuros y depolimerizar secreciones viscosas, pero no existe evidencia de peso que avale su uso en pacientes con fibrosis quística.

### **Fisioterapia respiratoria**

El objetivo está destinado a favorecer el clearance mucociliar, y es ideal si éstas técnicas se combinan con ejercicios aeróbicos. Las técnicas kinésicas más empleadas son el ciclo de respiración activa, drenaje autogénico y la espiración a presión positiva. Existe evidencia conflictiva y equívoca para recomendar alguna por sobre la otra<sup>21</sup>. Uno de los dispositivos fisioterapéuticos más empleados son los que ofrecen una resistencia oscilatoria alterando así el flujo espiratorio. Los más simples son dispositivos que se utilizan en la boca del paciente permitiendo que la resistencia exhalatoria genere vibración en las vías aéreas,

promoviendo así el aclaramiento de secreciones (ejemplos de estos dispositivos son la válvula Flutter® y Acapella®). Los más complejos son dispositivos oscilatorios torácicos externos como el chaleco oscilatorio torácico de alta frecuencia, el que tiene alto costo con eficacia cuestionada en algunos trabajos clínicos<sup>21</sup>. Las terapias de drenaje postural convencional ya no se recomiendan como técnicas únicas de drenaje.

### **Tratamiento farmacológico**

El empleo de broncodilatadores inhalados de corta acción debe ser siempre a demanda. El uso de corticoides inhalados no está justificado a menos que exista una historia altamente sugerente de asma, en cuyo caso se debe descartar una aspergilosis broncopulmonar alérgica, complicación que se puede observar en pacientes con fibrosis quística. Los macrólidos son fármacos que se añaden al arsenal terapéutico de la fibrosis quística, no tanto por su rol antimicrobiano, sino por su efecto inmunomodulador y antiinflamatorio en la vía aérea. Su uso ha logrado disminuir el número de exacerbaciones infecciosas y en pacientes con infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa* logra además una mejoría en la función pulmonar<sup>22,23</sup>. Dada la posibilidad de infección por micobacterias atípicas en pacientes con fibrosis quística, es imperioso que antes de comenzar un tratamiento crónico con macrólidos se tengan resultados negativos de cultivos de micobacterias de expectoración, para no realizar mono-tratamiento inadvertido contra esta bacteria<sup>24,25</sup>. La dosis de Azitromicina a utilizar es de 500 mg tres veces por semana en individuos sobre 40 kilos de peso (se debe tener precaución con la prolongación del intervalo QT y posible hipoacusia que puede asociarse al uso crónico).

Se debe realizar suplementación de vitaminas liposolubles (vitamina A, D, E y K) sobretodo en pacientes con insuficiencia pancreática crónica, las que deben ser administradas junto con las enzimas pancreáticas en las comidas para una correcta absorción.

Se debe tener en consideración que la fibrosis quística es una enfermedad multisistémica, se debe estar continuamente monitorizando la aparición de

complicaciones. Dentro de los controles rutinarios se debe solicitar los siguientes exámenes:

- ***Función de páncreas endocrino:*** Test de tolerancia a la glucosa con 75 gramos de glucosa con medición de glicemia basal y a las dos horas (para la pesquisa precoz de déficit insulina). Se recomienda solicitarlo de forma anual desde los 10 años en adelante.

- ***Enfermedad hepática y biliar:*** Ecografía abdominal y pruebas hepáticas una vez al año.

- ***Enfermedad ósea:*** Densitometría ósea desde los 10 años y repetir cada 1 a 3 años según los resultados. Monitorear los niveles de vitamina D y corregir los déficits.

- ***Fertilidad:*** Infertilidad masculina asociada a ausencia de vasa deferente bilateral, corregible con técnicas de aspiración espermática y fertilización asistida, identificación precoz de hipogonadismo.

- ***Función pulmonar:*** Espirometría pre y post broncodilatador cada seis meses o si existe deterioro clínico progresivo.

- ***Estudio microbiológico:*** Gram y cultivo de expectoración cada tres meses. Baciloscopia y cultivo de micobacterias de forma anual, el objetivo es la búsqueda de micobacterias atípicas, las que se asocian a deterioro acelerado en el VEF<sub>1</sub><sup>24,25</sup>.

En cada visita se debe revisar la adherencia al tratamiento y fisioterapia respiratoria, junto con revisar las técnicas inhalatorias de fármacos.

### **Trasplante pulmonar**

Los pacientes con fibrosis quística deben ser referidos a un programa de trasplante pulmonar cuando cumplan alguno de los siguientes criterios:

- 1) VEF<sub>1</sub> < 30% teórico.
- 2) Deterioro progresivo de la función pulmonar (sobre todo paciente de género femenino).
- 3) Insuficiencia respiratoria crónica.
- 4) Neumotórax recurrente o refractario.
- 5) Hemoptisis recurrente no controlada por embolización de arterias bronquiales.

### **Pronóstico y Prevención**

Los microorganismos que colonizan la vía aérea se pueden transmitir entre personas con fibrosis quística. De especial interés es la *Pseudomonas aeruginosa* y *Burkholderia cepacia*, por lo que la recomendación es evitar contacto entre pacientes infectados y no infectados, como puede ocurrir en eventos grupales organizados por las asociaciones de enfermos.

La sobrevida promedio de la enfermedad ha ido aumentando a lo largo de las últimas décadas, lo que se debe probablemente al mejor control de la enfermedad (control de exacerbaciones, infección crónica y aclaramiento mucociliar). Actualmente en Estados Unidos la sobrevida promedio es de 39 años (IC 37-41 años). Es esperable que en las próximas décadas seamos testigos de sobrevidas aún mayores dado el creciente desarrollo de la terapia génica y con *targets* moleculares que están ya disponibles y continúan en desarrollo. La vacunación antiinfluenza anual y la consulta precoz en caso de infección respiratoria se recomienda a todos los pacientes.

## Referencias

1. Hamosh A, FitzSimmons SC, Macek M Jr, Knowles MR, Rosenstein BJ, Cutting GR. Comparison of the clinical manifestations of cystic fibrosis in black and white patients. *J Pediatr* 1998;132:255-9.
2. The Clinical and Functional Translation of CFTR (CFTR2); available at <http://cftr2.org>. @ Copyright 2011 US CF Foundation, Johns Hopkins University, The Hospital for Sick Children, consultado en Febrero 2018.
3. Groman JD, Meyer ME, Wilmott RW, Zeitlin PL, Cutting GR. Variant cystic fibrosis phenotypes in the absence of CFTR mutations. *N Engl J Med* 2002;347:401-7.
4. NICE guideline [NG78]: Cystic fibrosis: diagnosis and management. Published date: October 2017, available at <https://www.nice.org.uk/guidance/ng78>
5. Keating CL, Liu X, Dimango EA. Classic respiratory disease but atypical diagnostic testing distinguishes adult presentation of cystic fibrosis. *Chest* 2010;137:1157-63.
6. Gilljam M, Ellis L, Corey M, Zielenski J, Durie P, Tullis DE. Clinical manifestations of cystic fibrosis among patients with diagnosis in adulthood. *Chest* 2004;126:1215-24.

7. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. J Pediatr 1998;132:589-95.
8. LeGrys VA, Yankaskas JR, Quittell LM, Marshall BC, Mogayzel PJ Jr, Cystic Fibrosis Foundation. Diagnostic sweat testing: the Cystic Fibrosis Foundation guidelines. J Pediatr 2007;151:85-9.
9. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry: Annual Data Report to the Center Directors, 2014. Disponible en: [https://www.cff.org/2014\\_CFF\\_Annual\\_Data\\_Report\\_to\\_the\\_Center\\_Directors.pdf/](https://www.cff.org/2014_CFF_Annual_Data_Report_to_the_Center_Directors.pdf/)
10. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G, Huang X, Cipolli M, et al. Lumacaftor-Ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. N Engl J Med 2015;373:220-31.
11. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Dřevínek P, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. N Engl J Med 2011; 365:1663-72.
12. Emerson J, Rosenfeld M, McNamara S, Ramsey B, Gibson RL. *Pseudomonas aeruginosa* and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2002;34:91-100.
13. Zemanick ET, Laguna TA. Editorial Commentary: *Pseudomonas aeruginosa* eradication: How do we measure success? Clin Infect Dis 2015;61:716-8.
14. Treggiari MM, Rosenfeld M, Retsch-Bogart G, Gibson R, Ramsey B. Approach to eradication of initial *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2007;42:751.
15. Ratjen F, Munck A, Kho P, Angyalosi G, ELITE Study Group. Treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. Thorax 2010;65:286-91.
16. Mayer-Hamblett N, Kloster M, Rosenfeld M, Gibson RL, Retsch-Bogart GZ, Emerson J, et al. Impact of sustained eradication of new *Pseudomonas aeruginosa* Infection on long-term outcomes in cystic fibrosis. Clin Infect Dis 2015;61:707-15.

17. Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, Otto KL, Montgomery AB, Williams-Warren J, et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group. *N Engl J Med* 1999;340:23-30.
18. Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, Morris EM, Nash ML, Ramsey BW, et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. *N Engl J Med* 1994;331:637-42.
19. Suri R, Metcalfe C, Lees B, Grieve R, Flather M, Normand C, et al. Comparison of hypertonic saline and alternate-day or daily recombinant human deoxyribonuclease in children with cystic fibrosis: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:1316-21.
20. Elkins MR, Robinson M, Rose BR, Harbour C, Moriarty CP, Marks GB, et al. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2006;354:229-40.
21. Standards of Care and Good Clinical Practice for the Physiotherapy Management of Cystic Fibrosis. Third edition. April 2017. Disponible en: <https://www.cysticfibrosis.org.uk/the-work-we-do/clinical-care/consensus-documents>
22. Saiman L, Anstead M, Mayer-Hamblett N, Lands LC, Kloster M, Hocevar-Trnka J, et al. Effect of azithromycin on pulmonary function in patients with cystic fibrosis uninfected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:1707-15.
23. Mogayzel PJ Jr, Naureckas ET, Robinson KA, Mueller G, Hadjiliadis D, Hoag JB, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:680-9.
24. Esther CR Jr, Esserman DA, Gilligan P, Kerr A, Noone PG. Chronic Mycobacterium abscessus infection and lung function decline in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2010;9:117-23.
25. Bar-On O, Mussaffi H, Mei-Zahav M, Prais D, Steuer G, Stafler P, et al. Increasing nontuberculous mycobacteria infection in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2015;14:53-62.

Tabla 1. Criterios diagnósticos de fibrosis quística<sup>7</sup>.

<b>Criterios diagnósticos de fibrosis quística</b>	
(Debe reunir un criterio de los establecidos en sección A + uno de sección B)	
<b>SECCIÓN A</b>	
a)	Uno o más de los siguientes fenotipos típicos de Fibrosis Quística:
	- Enfermedad sino-pulmonar crónica
	- Anomalías gastrointestinales y nutricionales típicas
	- Síndromes de pérdida de sal
	- Azoospermia obstructiva
b)	Historia de fibrosis quística en hermano
c)	Test de screening positivo
	+
<b>SECCIÓN B</b>	
a)	Test del sudor elevado en al menos dos ocasiones
b)	Identificación de mutaciones causantes de fibrosis quística
c)	Test de diferencia de potenciales nasales transepiteliales alterado