

# Protocolo de diagnóstico y seguimiento de los enfermos con fibrosis quística



## SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEUMOLOGIA PEDIATRICA

PRESIDENTE: S. Liñán Córtes

SECRETARIO:

E. Tardío Torío

TESORERO:

A. Escribano Montaner

VOCALES:

I. Barrio Gómez de Agüero

E. Pérez Ruiz

J. Elorz Lambarri

J.R. Villa Asensi

M. Sánchez Solís de Querol

### GRUPO DE TRABAJO "FIBROSIS QUÍSTICA"

**Coordinador general:** Dr. M. Sánchez-Solís de Querol (*H.U. Virgen de la Arrixaca. Murcia*)

**Coordinadores del protocolo de Diagnóstico:** Dr. C. Vázquez (*H. Cruces. Vizcaya*)

Dra. S. Gartner (*H. Valle de Hebrón. Barcelona*)

**Coordinadores del protocolo de Seguimiento:** Dr. A. Salcedo (*H. Niño Jesús. Madrid*)

Dr. M. Sánchez-Solís (*H. U. Virgen de la Arrixaca. Murcia*)

**Participantes** (por orden alfabético):

Dra. M.C. Antelo. *Hospital La Paz. Madrid*

Dr. N. Cobos Barroso. *Hospital Materno-Infantil Valle de Hebrón. Barcelona.*

Dra. A. Escribano Montaner. *Hospital Clínico Universitario. Valencia.*

Dr. J. Figuerola. *Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca.*

Dra. G. García Hernández. *Hospital 12 de Octubre. Madrid.*

Dr. S. Liñán Cortés. *Hospital Materno-Infantil Valle de Hebrón. Barcelona.*

Dr. J.A. López Andreu. *Hospital La Fe. Valencia.*

Dr. M. Martínez Gómez. *Hospital Materno Infantil. Granada.*

Dr. F.J. Mintegui. *Hospital N<sup>o</sup> S<sup>a</sup> de Aranzazu. San Sebastian.*

Dra. M.A. Naira. *Hospital del Niño Jesús. Madrid.*

Dr. M. Navarro Merino. *Hospital Universitario "Virgen Macarena". Sevilla.*

Dra. C. Oliva. *Hospital Virgen de la Candelaria. Santa Cruz de Tenerife.*

Dr. M. Pineda. *Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.*

Dr. A. Ramos. *Hospital Univeristario San Carlos. Madrid.*

Dr. J.L. Séculi Palacios. *Hospital San Juan de Dios. Barcelona.*

Dr. A. Sequeiros González. *Hospital "Niño Jesús". Madrid.*

Dr. A. Vecchi. *Hospital "Niño Jesús". Madrid.*

*An Esp Pediatr 1999;50:625-634.*

## Test del sudor en el diagnóstico de la fibrosis quística

El diagnóstico precoz de fibrosis quística (FQ) es de suma importancia ya que implica una enfermedad progresiva y todavía incurable. El mismo posibilita la rápida instauración del tratamiento y seguimiento adecuados y el asesoramiento genético oportuno. Al mismo tiempo evita la realización de falsos diagnósticos y la repetición de análisis innecesarios. Desde 1959, el test del sudor descrito por Gibson y Cooke, es el método por excelencia para llegar a un diagnóstico preciso. Pese a los avances en la genética molecular hay que tener en cuenta que sólo el 53% de los cromosomas de pacientes con FQ de la población española estudiados presentan la mutación DF508 y el 8,3% la G542X, la segunda mutación más frecuente para igual población. Las restantes mutaciones presentan frecuencias muy bajas, siendo muchas de ellas únicas. En la actualidad, con los kits comerciales disponibles se cubre un 70% y es necesario estudiar 70 mutaciones para identificar el 90 % de los cromosomas. Como consecuencia de la gran heterogeneidad genética de la población española, en un porcentaje relativamente elevado de los pacientes transcurre un período prolongado hasta la identificación de ambas mutaciones o incluso en un 10% de los casos no se detecta ninguna mutación ya que muchas de ellas son identificadas en un solo paciente y además, permanentemente se caracterizan nuevas mutaciones. Por todo esto, el test del sudor continúa siendo el método de diagnóstico principal de la FQ.

### El diagnóstico de FQ se establece mediante:

- **Test del sudor positivo:** Cloro consistentemente elevado (> 60 mmol/L) y/o presencia de dos mutaciones en el estudio genético, más cualquiera de los siguientes items:

- Ileo meconial.
- Insuficiencia pancreática exocrina.
- Enfermedad respiratoria crónica sugestiva
- Complicaciones asociadas a las pérdidas excesivas de sal por el sudor durante períodos calurosos.
- *Screening* neonatal positivo.
- Ausencia bilateral congénita de conductos deferentes.
- Historia familiar de FQ.

Un 15% de los pacientes tienen suficiencia pancreática y cursan en general con un diagnóstico más tardío y menor severidad de la enfermedad pulmonar.

En un pequeño grupo de pacientes, los síntomas son leves o atípicos y la confirmación del diagnóstico es difícil ya que pueden presentar la concentración de cloro con valores dudosos entre 40-60 mmol/L o incluso normales y en el estudio genético no haberse detectado ninguna mutación conocida, por lo que el diagnóstico será evolutivo.

Se estima que un 98%-99% de los pacientes tienen cloro en el sudor > 60 mmol/L, 1%-2% entre 40 y 60 mmol/L y menos de 1 por 1000 < 40 mmol/L. Cloro en sudor > 40 mmol/L son raros en niños y en lactantes representa 3 SD por encima de la media.

Una hipótesis es que los distintos órganos diana precisan concentraciones diferentes de CFTR funcional para exhibir

los síntomas característicos de la enfermedad de acuerdo con el esquema aproximativo expuesto abajo.

<i>Porcentaje de CFTR</i>	<i>Manifestaciones FQ</i>
< 1	Insuficiencia pancreática
<4.5*	Enfermedad respiratoria progresiva (+ las manifestaciones listadas más abajo)
<5*	Test del sudor anormal (+ las manifestaciones listadas más abajo)
< 10 &	Ausencia congénita de deferentes
10-49	Ninguna anomalía conocida
50-100	Idem (es el porcentaje existente en heterocigotos y controles sanos)

\*Estos límites están muy próximos por lo que puede haber pacientes con enfermedad respiratoria y test del sudor normal y viceversa.

& Algunos de estos pacientes tienen test del sudor anormal.

### Metodología del test del sudor

**El test del sudor, descrito por Gibson y Cooke, se basa en la medición de la concentración de cloro en el sudor, estimulado mediante iontoforesis con pilocarpina.**

El test del sudor consta de tres fases.

- Estimulación del sudor.
- Recogida del sudor.
- Análisis de la muestra.

### Estimulación y recogida del sudor

El único test del sudor aceptable para la confirmación del diagnóstico de FQ es aquel en el cual se determinan bioquímicamente en el laboratorio la concentración de cloro (y si es posible también de sodio) en muestras de sudor estimulado por iontoforesis con pilocarpina y recogida por uno de los únicos métodos recomendados:

- 1) Papel de filtro o gasa prepesados (método de Gibson y Cooke), o
- 2) Espiral de plástico (Macroduct).

Un test del sudor que cumpla estos requisitos se denomina Test cuantitativo de iontoforesis con pilocarpina” o “QPIT” y al menos **2 QPIT positivos** se requieren para el diagnóstico de la FQ.

El técnico responsable del QPIT debe tener amplia experiencia en su realización.

Los resultados deben ser reproducibles para aceptarlo como positivo o negativo.

El test del sudor es conveniente realizarlo a partir del mes de vida para tener datos fiables.

**Otros métodos de estimulación del sudor no son admisibles.**

**Las Unidades de FQ deben utilizar siempre el método QPIT.**

Los resultados obtenidos mediante otros métodos de recogida del sudor (como "cubeta plástica" que utiliza el Cystic Fibrosis analyzer de Advanced Instruments) y/o otras formas de analizar, como la determinación "in situ" de la conductividad eléctrica, la determinación de la osmolaridad, la aplicación directa de un electrodo cutáneo a la zona estimulada (Método Orión) o el examen de las formas de cristalización del sudor solo son aceptables como "screening".

Por su sencillez el método que utilizamos para la recogida del sudor es el Macroduct (Wescor). Consiste en un disco de plástico ligeramente cóncavo, con un agujero en su centro. Este agujero está conectado a un tubo de plástico de pequeño calibre que se enrosca en espiral. No existe prácticamente espacio muerto. Una pequeña cantidad de colorante azul hidrosoluble que se encuentra en la superficie cóncava del disco permite juzgar por inspección si la cantidad de sudor obtenida es la adecuada. La estimulación dura 5 minutos. Normalmente **el período de recogida no debe superar los 30 minutos. Si la cantidad obtenida en este período es inadecuada (< 15 microl) no se debe procesar la muestra.**

Tras la recogida del sudor, la muestra se puede analizar (a efectos de *screening*) en la célula de conductividad que incorpora el aparato ("Sweat Check"), que puede analizar muestras de tan solo 10 microl. Según las especificaciones de los fabricantes, tests con conductividad > 95 mmol/L son positivos y de 80 a 95 mmol/L dudosos. La CF Foundation de USA con el fin de reducir al mínimo los falsos negativos realiza un QPIT si el resultado del "Sweat Check" es > 50 mmol/L. En nuestra experiencia, valores de > 80 mmol/L en el Sweat Check, son muy sensibles y específicos para el diagnóstico de FQ pero no sustituye la determinación de cloro, por lo que realizamos un QPIT obligatoriamente si el resultado es de > 60 mmol/L incluso en tests rutinarios de bajo índice de sospecha clínica.

Para la realización del QPIT se recomienda que se debe obtener una muestra mínima de 15 microl en media hora y se puede utilizar también para el estudio de la conductividad. La muestra se transfiere a unos recipientes cónicos para micromuestras que suministran los fabricantes, dotados con un tapón de ajuste hermético, transportándose las muestras al laboratorio para su análisis.

#### **Análisis de la muestra**

La concentración de cloro y sodio se cuantificará con los métodos disponibles con que cuente el laboratorio de cada hospital. Se debe tener en cuenta que el volumen requerido puede variar desde un mínimo de 15 microl hasta 50 microl según los diferentes métodos de cuantificación y si se cuantifica cloro y sodio o cloro solamente. Nunca se debe determinar el Na solamente. El hallazgo de un CL > 60 mmol/L en nuestra experiencia tiene una sensibilidad y especificidad próximas al 100% para el diagnóstico de FQ. La sensibilidad y especificidad de los valores de Na > 60 mmol/L son menores y especialmente en los adultos la especificidad es más baja pues con la edad aumenta sus niveles. En pacien-

tes con valores borderline, una relación Cl/Na igual o mayor a uno es muy sugestiva de FQ.

#### **En la siguiente tabla se expone diferentes condiciones que pueden elevar los electrolitos en el sudor:**

- Pseudohipoaldosteronismo congénito (curso con hiperkalemia)
- Insuficiencia suprarrenal no tratada
- Hipotiroidismo no tratado
- Síndrome de Klinefelter
- Mucopolisacaridosis tipo I
- Diabetes insípida nefrogénica
- Glucogenosis tipo I
- Déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa
- Fucosidosis
- Colestasis familiar (Enfermedad de Byler)
- Síndrome de Mauriac
- Malnutrición proteico-calórica
- Síndrome nefrótico
- Infusión de Prostaglandina E-1 a largo plazo
- Hipogammaglobulinemia
- Displasia ectodérmica
- Dermatitis atópica
- Disautonomía familiar
- Anorexia nerviosa
- Deprivación ambiental, retraso de crecimiento de origen psicosocial
- Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.
- Síndrome de Down.

#### **Causas de falsos negativos:**

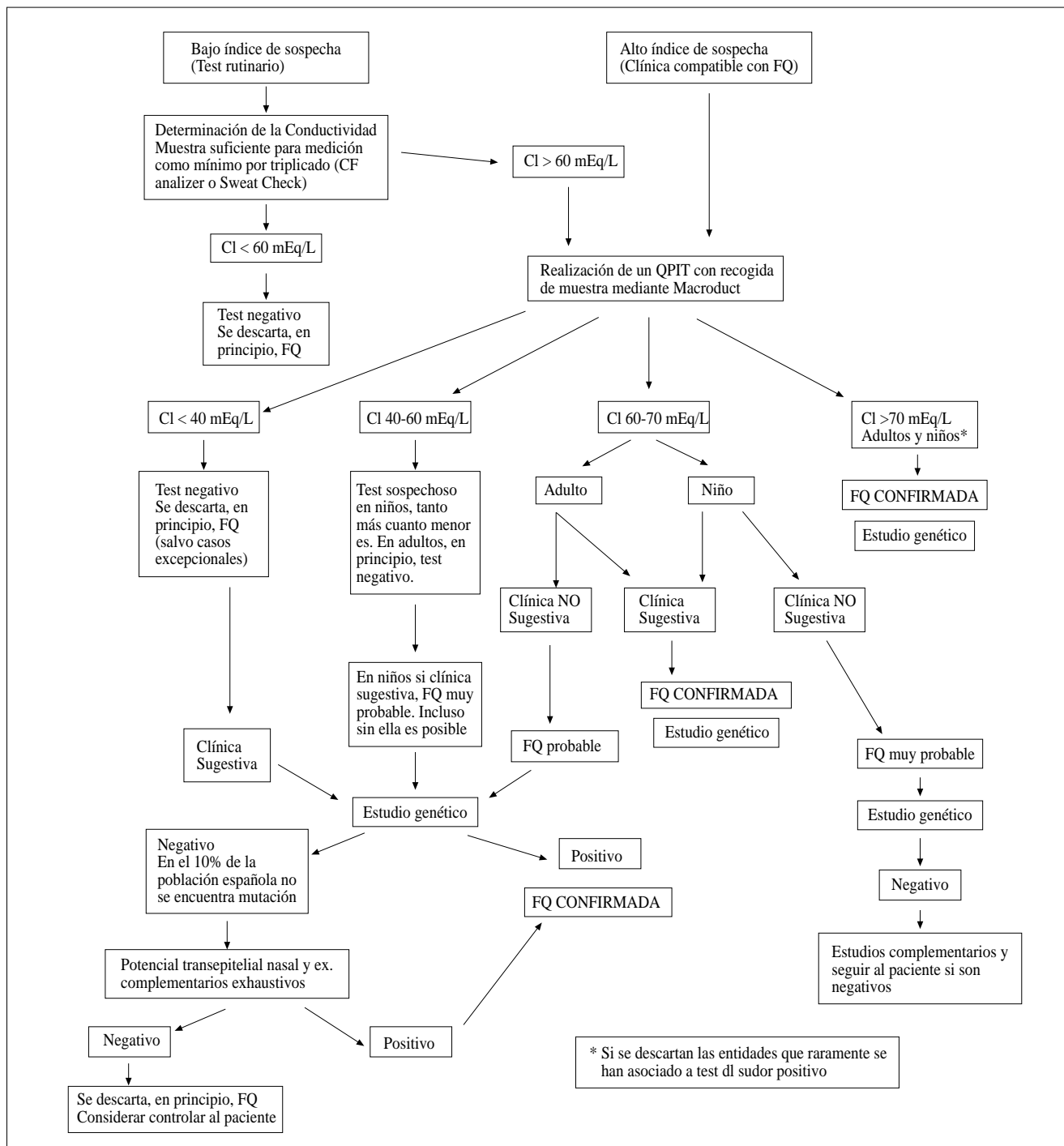
- Errores técnicos.
- Edema en la zona estimulada.
- Hipoproteinemia.
- Recién nacido en los primeros días de vida.

#### **Clínica sugestiva de o compatible con fibrosis quística**

- Cualquiera de lo siguiente
- Ileo meconial.
  - Retraso pondoestatural.
  - Acropaquias.
  - Esteatorrea, niveles bajos de vitaminas A o E sérica o hipoprotrombinemia no explicados por otra causa.
  - Hipoproteinemia, edemas, anemias.
  - Quimiotripsina fecal ausente o baja.
  - Prolapso rectal recurrente.
  - Síndrome de obstrucción intestinal distal tardía (equivalente al íleo meconial)
  - Pancreatitis recurrente
  - Tos recurrente inexplicable especialmente si es con expectoración purulenta.
  - Bronquitis obstructiva recurrente (lactantes).
  - Atelectasia prolongada (especialmente en lóbulos superiores).
  - Hemoptisis.
  - Aspergillosis broncopulmonar alérgica.

- Mucocele.
- Pólipos nasales.
- Bronquiolitis de tórpida evolución.
- Cuadros respiratorios infecciosos recurrentes.
- Pansinusitis.
- Cirrosis biliar multifocal o colelitiasis (edad menor de 30 años).

- Colestasis neonatal prolongada.
- Ausencia bilateral congénita de conductos deferentes.
- Deshidratación hipotónica o alcalosis hipoclorémica inexplicable.
- Historia familiar de FQ.
- Crecimiento en esputo de *Staphylococcus aureus* o sobre todo de *Pseudomonas aeruginosa* mucoides. (Algoritmo 1)



Algoritmo 1. Algoritmo para el diagnóstico de fibrosis quística.

## Tratamiento y controles del niño con fibrosis quística

En primer lugar, está ampliamente demostrado que la esperanza y calidad de vida es mejor entre los enfermos tratados en Unidades de FQ. Por ello, se considera muy importante que el tratamiento del enfermo con FQ sea dirigido por una Unidad Multidisciplinaria de FQ para realizar un seguimiento compartido por las diferentes disciplinas integradas en la misma. Además y por ello, este Comité no pretende establecer un plan de tratamiento integral de la FQ sino exponer unas líneas de actuación consensuadas para control y tratamiento general de la afectación respiratoria. Es por tanto imprescindible la participación de gastroenterólogo, rehabilitador, neumólogo, psicólogo, dietista, asistente social, etc. para completar el mejor tratamiento posible.

Este comité recomienda que todos los enfermos diagnosticados sean informados de la existencia de la Federación Española Contra la Fibrosis Quística para que puedan beneficiarse de asociarse a la misma.

### 1. Controles evolutivos

#### 1.A) Al diagnóstico:

- Anamnesis, exploración, antropometría (peso, talla, Índice de Masa Corporal y/u otros índices nutricionales).
- Test del sudor.
- Estudio de mutaciones.
- Score de Shwachman (Anexo 1).
- Radiografía simple Ap y L de Tórax: Score de Chrispin-Norman o Score de Bradsfield (Anexo 2).
- Espirometría forzada y test de Broncodilatación.
- Otros test de función pulmonar (Pletismografía, Difusión, etc.)
- Gammagrafía de Ventilación y Perfusión.
- Tomografía Axial Computarizada.
- Cultivo de esputo o, si no es posible en razón de la edad, cultivo de exudado faríngeo profundo.
- Analítica general:
  - . Hemograma, VSG, PCR.
  - . Bioquímica: Glucemia, Enzimas hepáticos y Bilirrubina, Triglicéridos y Colesterol, Ca y P, Creatinina y Urea, Sideremia, Ferritina y Transferrina, Proteínas totales, prealbúmina y albúmina.
  - . Hemoglobina glicoxilada.
  - . Gasometría o saturación de O<sub>2</sub>.
  - . Tiempo de protrombina.
  - . Inmunoglobulinas. IgE e IgG anti-*Aspergillus*, así como prick a *Aspergillus*.
- . Cuantificación de lípidos en heces, TIR (en menores de 6 m.), quimotripsina fecal, encuesta dietética, cuantificación de vitaminas, etc., de acuerdo con Gastroenterólogo.
- Interconsulta con Gastroenterólogo, Psicólogo, Rehabilitación, etc..

#### 1.B) Cada 2- 3 meses:

- Anamnesis, exploración, antropometría.
- Espirometría forzada con test de BD.

- Cultivo de esputo o exudado faríngeo profundo.

#### Casos específicos:

- Si ABPA en tratamiento: IgE
- Si existe afectación grave (FVC y/o FEV<sub>1</sub> < 35-40% del valor predicho): Pulsioximetría y/o gasometría arterial

#### 1.C) Cada año:

- Anamnesis, exploración, antropometría.
- Score de Shwachman (Anexo 1).
- Radiografía simple Ap y L de Tórax: Score de Chrispin-Norman o Score de Bradsfield (Anexo 2).
- Espirometría forzada y test de Broncodilatación.
- Otros test de función pulmonar.
- Gammagrafía de Ventilación y Perfusión y TAC (como mínimo cada 2 años).
- Cultivo de esputo o, si no es posible en razón de la edad, cultivo de exudado faríngeo profundo.
- Valorar la realización de Mantoux.
- Analítica general:
  - . Hemograma, VSG, PCR.
  - . Bioquímica: Glucemia, Enzimas hepáticos y Bilirrubina, Triglicéridos y Colesterol, Ca y P, Creatinina y Urea, Sideremia, Ferritina y Transferrina, Proteínas totales, prealbúmina y albúmina.
  - . Hemoglobina glicoxilada
  - . Gasometría o saturación de O<sub>2</sub>.
  - . Tiempo de protrombina.
  - . Sedimento urinario.
  - . Inmunoglobulinas. IgE e IgG anti-*Aspergillus*, así como prick a *Aspergillus*.
  - . Cuantificación de lípidos en heces, TIR (en menores de 6 m.), quimotripsina fecal, encuesta dietética, cuantificación de vitaminas, etc., de acuerdo con Gastroenterólogo.
- Revisión por parte del Servicio de Rehabilitación.
- Otros (si se consideran indicados):
  - . Revisión por ORL (sobre todo si hay pólipos nasales).
  - . En caso de afectación grave: ECG con/sin Ecocardiograma.
  - . En talla baja: Edad ósea, Estudio por Endocrinólogo.
  - . Test de broncoprovocación con Histamina o Metacolina.
  - . Prick-test a neumoalérgenos (siempre incluirá *Aspergillus*).
  - . Estudio o revisión por Psicología (especialmente en adolescentes y momentos críticos de la evolución).

### 2. Tratamiento de la afectación respiratoria

#### 2.A) Fisioterapia y rehabilitación respiratoria:

- 1º Debe ser dirigida por Especialista en Rehabilitación.
- 2º Los padres aprenderán las técnicas esenciales de fisioterapia y rehabilitación respiratoria para administrarlas un mínimo de 2 veces diarias.
- 3º Cuando la edad lo aconseje, serán los propios enfermos quienes dominen estas técnicas.
- 4º Debe recomendarse el ejercicio físico agradable, con la finalidad de incrementar su cumplimiento, como parte de la rehabilitación respiratoria integral de los enfermos.

5º) Tratamiento postural con reforzamiento de la musculatura torácica y realización de ejercicios anticifosis.

## 2.B) Tratamiento de la infección respiratoria

2.B.I.- *Definiciones:* Con el fin de establecer criterios comunes es conveniente manejar los siguientes conceptos:

*Enfermo colonizado:* Aquel en cuyos cultivos de esputo aparece el mismo germen un mínimo de 3 veces en los últimos 12 meses. Aquel en el que los cultivos se hacen sistemáticamente positivos al mismo germen debe considerarse *Colonizado crónico*; aquel en el que se obtienen cultivos ocasionalmente negativos pero frecuentemente son positivos para el mismo germen debe considerarse como *Colonizado intermitente*.

*Exacerbación clínica:* Se trata de una agudización de la enfermedad. Su definición no está claramente establecida y obedece a **criterios clínicos** como cambios en la intensidad y características de la tos, aumento de volumen y cambio en las características del esputo, aumento o aparición de disnea, pérdida de tolerancia al ejercicio, fiebre, pérdida de apetito y de peso y empeoramiento de los datos exploratorios; **criterios espirométricos** especialmente disminución de, al menos, un 10% en el FEV<sub>1</sub> respecto a su valor anterior; **criterios radiológicos**, en general el empeoramiento de la radiografía simple de tórax, pero es de especial valor la aparición de condensación alveolar; **criterios analíticos** como aumento de VSG o PCR (aunque son muy inespecíficos) o empeoramiento de la gasometría arterial (hipoxemia con/sin hipercapnia) y **criterios microbiológicos** como el aislamiento en esputo, de un germen hasta ese momento no hallado o, si se realiza, un aumento significativo del número de colonias en esputo.

La exacerbación puede ser *leve-moderada* si no hay afectación del estado general, disnea a mínimos esfuerzos u ortopnea ni hipoxemia respirando aire ambiental o *grave* si existe afectación del estado general, disnea a mínimos esfuerzos, ortopnea o hipoxemia respirando aire ambiental.

2.B.II.- *Profilaxis antibiótica:* Hay actualmente datos que permiten concluir que la utilización de antibióticos profilácticamente retrasa la colonización crónica, mejora la calidad de vida y también la supervivencia. Es por ello que este Comité recomienda la utilización de este tipo de tratamiento. Sin embargo, debe hacerse constar que no hay pauta aceptada de forma general a este respecto.

La profilaxis antibiótica debe prescribirse en función de la edad del paciente, su estado clínico y función respiratoria, si está o no colonizado, si esta colonización es crónica o intermitente y del germen aislado habitualmente en su esputo. Además puede indicarse profilaxis continua; es decir todos los días se administrará tratamiento antibiótico o profilaxis intermitente; es decir se realizará en tandas más o menos estandarizadas (quince días cada mes, tres semanas cada trimestre, etc.). La profilaxis continua estará indicada especialmente en los enfermos con función respiratoria disminuida y colonización crónica siempre que mejore desde el punto de vista clínico y de la función respiratoria.

**Profilaxis con antibióticos por vía inhalatoria.**- Se utiliza

Tabla I Antibióticos habituales para el tratamiento de las infecciones por *Staphylococcus aureus* en enfermos con FQ

Antibiótico	Dosis		Vía
	Niños	Adultos	
Cloxacilina	100-200 mg/kg/día	1-2 g/6 h.	Intravenosa
Amoxicilina-clavulánico	35-50 mg/kg/día	500-875 mg/8 h.	Oral
Cefadroxilo	100 mg/kg/día	1-2 g/6 h.	Intravenosa
Cefadroxilo	50-100 mg/kg/día	500-1000 mg/12 h.	Oral
Cefuroxima-axetilo	15-30 mg/kg/día	500 mg/12 h.	Oral
Cefuroxima	100-200 mg/kg/día	750-1500 mg/6 h.	Intravenosa
Rifampicina	15-20 mg/kg/día	600-1200 mg/día	Oral
Vancomicina	40 mg/kg/día	1 g/12 h.	Intravenosa
Teicoplanina	6-20 mg/kg/día	400 mg/12-24 h.	Intravenosa

frecuentemente como alternativa a tratamientos sistémicos con el fin de poder administrar altas dosis de antibióticos y reducir los efectos indeseables. Los más usados son los aminoglucósidos (especialmente tobramicina) y la colimicina (al que, por lo conocido hasta hoy, la *Pseudomonas* no es capaz de producir resistencia). Están indicados para su uso profiláctico.

### 2.B.III.- Gérmenes más frecuentes: protocolo de actuación

1) *Staphylococcus aureus*, cuya presencia es especialmente frecuente en niños pequeños (sobre todo menores de 3-5 años). Puede establecerse colonización crónica por esta bacteria pero la profilaxis antibiótica o el tratamiento agresivo cuando se aísla en esputo se han demostrado efectivos para evitar dicha colonización. Se ha descrito que evitar infecciones por estafilococo en los primeros años puede retrasar la colonización por *Pseudomonas* posteriormente. Es también un germen implicado en algunas ocasiones en las exacerbaciones clínicas.

Se recomienda realizar tratamiento si se aísla en esputo -o en frotis faríngeo con clínica infecciosa- pero no hay unanimidad sobre si debe utilizarse profilaxis y si debe tratarse cuando se aísla únicamente en el exudado faríngeo sin clínica infecciosa. Los antibióticos recomendados así como las dosis se recogen en la Tabla I.

2) *Haemophilus influenzae*. Con mucha menos frecuencia también puede precipitar exacerbaciones clínicas y solo muy ocasionalmente colonizar crónicamente las secreciones bronquiales. También es más habitual aislarlo en los primeros años de la vida. Se recomienda el tratamiento cuando se aísla en esputo. Si aparece en frotis faríngeo y no hay clínica no precisa tratamiento. Los antibióticos indicados para el tratamiento de las infecciones por este germen se recogen en la Tabla II.

3) *Pseudomonas aeruginosa*. Es la bacteria que más frecuentemente coloniza las secreciones bronquiales de los enfermos con FQ y que más frecuentemente está implicada en las exacerbaciones clínicas. Se adquiere, en general, posteriormente a

Tabla II Antibióticos habituales para el tratamiento de las infecciones por *Haemophilus influenzae* en enfermos con FQ

Antibiótico	Dosis		Vía
	Niños	Adultos	
Amoxicilina-clavulánico	35-50 mg/kg/día	500-875 mg/8 h.	Oral
Eritromicina	100 mg/kg/día	1-2 g/6 h.	Intravenosa
Cefuroxima-axetilo	30-50 mg/kg/día	500-1000 mg/6 h.	Oral
Cefuroxima	30-50 mg/kg/día	500-1000 mg/6 h.	Intravenosa
Cefotaxima	15-30 mg/kg/día	500 mg/12 h.	Oral
Ceftriaxona	100-200 mg/kg/día	750-1500 mg/6 h.	Intravenosa
Rifampicina	100-200 mg/kg/día	1-2 g/8 h.	Intravenosa
	50-100 mg/kg/día	1-2 g/24 h.	Intravenosa
	15-20 mg/kg/día	600-1200 mg/día	Oral

los gérmenes citados anteriormente, a veces tras infecciones víricas, y otras, tras un período de colonización por *Staphylococcus*. Inicialmente, las primeras cepas que infectan al paciente FQ son no mucoides y, durante este período, que puede durar 12-18 meses, es posible esterilizar el esputo mediante tratamiento; es el período de colonización intermitente pero, paulatinamente, se seleccionan las cepas mucoides de *Pseudomonas aeruginosa* productoras de alginato y es ya virtualmente imposible de erradicar; es el período de colonización crónica. Está demostrado que el tratamiento antibiótico retrasa la adquisición de *Pseudomonas aeruginosa*. El tratamiento antibiótico anti-pseudomonas en la FQ ha de ser a altas dosis porque el alginato aísla la bacteria del medio y dificulta el paso de los antibióticos. Los antibióticos generalmente usados se recogen en la Tabla III.

**3.1 Primer aislamiento de *P. aeruginosa*:** Se recomienda instaurar tratamiento antibiótico i.v. o bien con ciprofloxacino oral 2-3 semanas. Debe iniciarse simultáneamente o a continuación terapéutica antibiótica inhalada durante un mínimo de 3 meses.

**3.2 Colonización intermitente por *P. aeruginosa*:** Se recomienda instaurar tratamiento i.v. o con ciprofloxacino oral 2-3 semanas tras cada vez que se aísla en esputo con el fin de intentar su erradicación. Debe indicarse terapia antibiótica inhalada.

**3.3 Colonización crónica por *P. aeruginosa*:** Debe indicarse terapia antibiótica inhalada. El tratamiento antibiótico i.v. u oral se reserva para las exacerbaciones aunque pueden indicarse, así mismo, ciclos profilácticos i.v. ya que se ha demostrado su eficacia.

**4) *Burkholderia cepacia*.** Hasta no hace mucho clasificada como *Pseudomonas cepacia*, infecta algunos pacientes con tres patrones clínicos diferentes: bien como exacerbación fulminante a pesar de tratamiento agresivo, en segundo lugar como colonización crónica con deterioro respiratorio rápidamente progresivo y, por último lo que es menos frecuente, como co-

Tabla III Antibióticos habituales para el tratamiento de las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* en enfermos con FQ

Antibiótico	Dosis		Vía
	Niños	Adultos	
Ceftazidima	100-300 mg/kg/día	1-3 g/6-8 h.	Intravenosa
Tobramicina	1-2 g/12 h.	1-2 g/12 h.	Inhalatoria
Gentamicina	5-10(20) mg/kg/día	5-10 mg/kg/24 h.	Intravenosa
Colimicina	200 mg/12 h.	200 mg/12 h.	Inhalatoria
Ciprofloxacino	5-10(20) mg/kg/día	5-10 mg/kg/24 h.	Intravenosa
Aztreonam	200 mg/12 h.	200 mg/12 h.	Inhalatoria
Piperacilina-Tazobactam	1-2 millonesU/12 h.	1-2 millonesU/12 h.	Inhalatoria
Imipenem	20-40 mg/kg/día	750-1000 mg/12 h.	Oral
Meropenem	4-15 mg/kg/día	200-400 mg/12 h.	Intravenosa
	150-250 mg/kg/día	1-2 g/8 h.	Intravenosa
	0,5-1 g/kg/día	0,5-1 g/kg/día	Inhalatoria
	300 mg/kg/día	2-4 g/6 h.	Intravenosa
	60-100 mg/kg/día	0,5-1 g/6 h.	Intravenosa
	120 mg/kg/día	1-2 g/8 h.	Intravenosa

lonización crónica sin deterioro respiratorio agudo. El aislamiento de este germen en esputo ha de ser tratado con antibióticos i.v., según antibiograma, a altas dosis. Los pacientes colonizados o infectados por *B. cepacia* deben aislarse para evitar infecciones cruzadas con otros enfermos con FQ no infectados por esta bacteria.

**5) Otras bacterias Gram [-].** Ocasionalmente los enfermos con FQ pueden infectarse por *Escherichia coli*, *Xanthomonas maltophilia*, *Serratia marcescens*, *Klebsiella pneumoniae* o *Proteus*. El tratamiento debe indicarse en función de la sensibilidad in vitro del antibiograma.

**6) Micobacterias atípicas.** Se ha demostrado en estos últimos años que las micobacterias atípicas pueden causar infección en estos enfermos, aunque no está claro el significado patológico de dicha infección. Los criterios para el diagnóstico deben incluir clínica compatible (tos, fiebre, disnea, pérdida de peso...) y deterioro de la función pulmonar así como el aislamiento del germen en 3 cultivos de esputo o de lavado broncoalveolar si es bacilo ácido-alcohol resistente (-) o sólo 2 en el caso de BAR (+). El aislamiento en material de biopsia también es diagnóstico. El tratamiento depende de la especie y prolongarse hasta 12-18 meses, según los casos.

**7) Hongos.** En el momento actual la presencia de hongos en cultivos de esputo de pacientes con FQ no se considera que tenga relación con patología respiratoria y no se recomienda su tratamiento salvo que se aprecien lesiones características en mucosas, existen datos de infección generalizada o ABPA.

#### 2.B.IV.- Tratamiento de las exacerbaciones clínicas

Las exacerbaciones graves precisan ingreso hospitalario y

Anexo I Score de Shwachman-Kulczycki (modificado por Doershuk)

25 puntos	<p><i>Actividad general</i></p> <p>Normal Tolerancia a ejercicio normal Desarrollo motor normal Personalidad normal Asistencia al colegio normal</p>	<p><i>Exploración física</i></p> <p>No tose Pulso y resp. normal No enfisema Auscultación normal No acropaquias</p>	<p><i>Cto. y nutrición</i></p> <p>Peso y talla mayor p 25 Buena masa muscular y tono Grasa subcutánea normal Buen apetito Heces normales o casi Maduración sexual normal</p>	<p><i>Radiología de tórax</i></p> <p>No enfisema No aumento de trama No infiltrados o atelectasia</p>
20 puntos	<p>Ligera limitación a la actividad vigorosa Cansancio al final del día o tras ejercicio prolongado Menos energético Rango bajo de la normalidad del desarrollo motor Ocasionalmente irritable o pasivo Aceptable escolarización</p>	<p>Tos débil ocasional Carraspera. Pulso y resp. normal. Rudeza respiratoria; roncus espiración alargada ocasional y usualmente localizada No cargado de hombros Acropaquias +</p>	<p>Talla y peso mayor p 10 Buena masa muscular y tono Disminución ligera de grasa subcutánea Retraso ligero de maduración sexual Apetito normal Heces más frecuentes y ligeramente anormales</p>	<p>Mínimo enfisema Ligero aumento de trama No infiltrado ni atelectasia Leve enfisema</p>
15 puntos	<p>Descansa durante el día Se cansa tras ejercicio Regular asistencia al colegio Moderadamente inactivo Ligero retraso motor Pasivo o irritable</p>	<p>Tos leve crónica no repetitiva al levantarse, después del ejercicio o con el llanto u, ocasionalmente durante día No tos nocturna Pulso y resp. ligeramente aumentados Aumento del diámetro A-P Estertores gruesos localizados. Roncus o sibilancias ocasionales Moderadamente cargado de Hombros Acropaquias +/++</p>	<p>Talla y peso mayor p 3 Peso menor que talla Regular masa muscular y tono Disminución grasa subcutánea Abdomen ligeramente distendido Maduración retrasada Falta de apetito Heces anormales pero formadas</p>	<p>Moderado enfisema Aumento diámetro anteroposterior Pulmón más radioluciente Diafragma moderadamente deprimido Aumento de trama Atelectasias localizadas o parcheadas Infiltrado transitorio ocasional</p>
10 puntos	<p>Actividad física y tolerancia a ejercicio limitadas Disnea tras ejercicio Moderado retraso motor Quisquilloso, irritable Pobre escolarización Profesor particular Perezoso, apático</p>	<p>Tos crónica frecuente repetitiva productiva y rara vez paroxística Pulso y resp. moderadamente elevados Moderado-severo enfisema deformación torácica Estertores roncus o sibilancias usualmente presentes y a menudo generalizados Cargado de hombros y cabeza adelantada Acropaquias ++ / +++</p>	<p>Talla y peso menor P 3 Peso menor que talla Pobre masa muscular y tono Marcada disminución grasa subcutánea Moderada distensión abdominal Fallo de mad. sexual sin brote de cto. puberal Poco apetito Heces poco formadas voluminosas, grasas y malolientes</p>	<p>Marcado enfisema Marcado aumento diámetro anteroposterior Marcada depresión diafragmática. Silueta cardíaca pequeña Areas de atelectasia generalizadas Ocasionalmente atelec. segmen. o lobar a menudo transitoria Foco infiltrado persistente Quiestes localizados Marcado aumento trama</p>
5 puntos	<p>Severa limitación a la actividad física Disnea y ortopnea Inactivo y confinado a cama o silla Marcado retraso motor Apático o irritable No puede ir al colegio Estertores finos generalizados, roncus sibilancias musicales y espiración audible Pobre postura Acropaquias +++ / ++++ A menudo cianosis</p>	<p>Tos severa paroxística frecuente y productiva a menudo emetizante y hemoptoica Tos nocturna Taqipnea y taquicardia Severo tórax enfisematoso-rígido A menudo prolapso rectal</p>	<p>Malnutrido y enano Débil, poca musculatura Ausencia grasa subcutánea Abdomen grande y fofo No gana talla A menudo pérdida peso Heces voluminosas frecuentes malolientes y grasas</p>	<p>Cambios extensos Severo enfisema Atelectasia e infiltrado generalizados Quiestes generalizados Bronquiectasias abscesos Atelect. lobar persistente</p>



---

## Anexo II Score de Chrispin y Norman

Las radiografía AP y L de Tórax han de ser evaluadas por dos observadores. Se valoran los siguientes puntos:

1. Configuración torácica. Se valora:

Grado de prominencia del esternón

Grado de cifosis

Grado de depresión diafragmática

2. Sombras o manchas pulmonares:

a) Sombras lineales. Son sombras bronquiales. Incluye, esta valoración, tanto los bronquios que se ven en su longitud y, por tanto, como un patrón de líneas bifurcadas como las sombras bronquiales cortadas y que se muestran como sombras circulares.

b) Sombreado moteado. Definido como la presencia en los pulmones de múltiples y pequeñas sombras redondeadas de límites bastante delimitados. Miden aproximadamente 0,5 cm de diámetro entre los 7-16 años y menos en los más jóvenes.

c) Sombras en aro. Son aquellas formadas por un área central de radiotransparencia aumentada claramente circunscrita en una discreta sombra de menor radiotransparencia. Tienen un diámetro de 0,5 cm. y predominan en las zonas periféricas pulmonares. Estas sombras pueden apreciarse pronto en la vecindad de la fisura horizontal, posiblemente porque en esta zona no hay grandes bronquios ni grandes vasos.

d) Grandes sombras. Se consideran así al colapso o consolidación que afecta a un segmento o un lóbulo.

Valoración: Estos puntos se valoran en tres grados: No presente (0 puntos), presente pero no marcado (1 punto) y marcado (2 puntos). Este último incluye las formas moderada, severa, muy severa, etc. Las «grandes sombras» se valoran como 1 si afecta a un segmento o como 2 si a un lóbulo.

Las Rx se dividen en dos zonas, la parte superior y la inferior según sea por encima o debajo de la fisura horizontal en el derecho y del hileo en el izquierdo.

---

## Anexo III Score de Brasfield

Atrapamiento aéreo: Se valorará la distensión pulmonar, prominencia esternal, depresión diafragmática y/o cifosis torácica.

Puntuación: 0 ausente. 1-4 según severidad.

«Marcas lineales»: Se valorarán densidades lineales debidas a engrosamiento bronquial y que aparecen a veces ramificadas y otras cortadas como densidades circulares por el engrosamiento de la pared.

Puntuación: 0 ausentes. 1-4 según severidad.

«Lesiones nódulo-quisticas»: Se valorarán pequeñas y múltiples lesiones redondeadas de unos 0,5 cm de diámetro o más; unas veces radiopacas otras con centro radiotransparente. Las lesiones nodulares confluentes no deben valorarse como «Lesiones mayores».

Puntuación: 0 ausentes. 1-4 según severidad.

«Lesiones mayores»: Se valorarán las condensaciones o atelectasias segmentarias y/o lobares.

Puntuación: 0 ausente. 3 atelectasia segmentaria o lobar y con 5 múltiples atelectasias.

«Severidad general»: Se valorará la impresión de gravedad de los cambios radiográficos.

Puntuación: 0 ausente. 1-4 según severidad. 5 complicaciones (como cardiomegalia, pneumotórax, etc.).

La puntuación total se obtiene restando de 25 los puntos obtenidos.

tratamiento intravenoso con la asociación de, al menos, dos antibióticos. Es importante recoger cultivo de esputo para ajustar la mejor asociación según el antibiograma. Junto al antibiótico puede ser preciso la administración de otras medias terapéuticas tales como oxigenoterapia, broncodilatadores, fisioterapia intensa, etc. que se indicarán en cada caso.

Las exacerbaciones leves-moderadas pueden seguir tratamiento intravenoso domiciliario con el fin de evitarles ingresos hospitalarios. En el caso de las exacerbaciones leves por

*Pseudomonas* sensibles podría realizarse tratamiento oral con ciprofloxacino, asociado a la terapéutica inhalada. Es imprescindible instruir adecuadamente a la familia, en el caso de tratamiento domiciliario, para la correcta administración i.v. de la medicación así como del mantenimiento del catéter intravenoso mediante heparinización del mismo. Es conveniente que personal de su Centro de Salud o de asistencia domiciliaria, revise periódicamente el estado del catéter y apoyen a la familia para realizar correctamente el tratamiento. Debe mantenerse la anti-

bioterapia por un mínimo de 14 días. Es aconsejable vigilar niveles de aminoglucósidos y de la evolución de la función pulmonar durante el tratamiento.

#### 2.B.V. Otra terapéutica respiratoria

**Broncodilatadores.** Los enfermos con FQ frecuentemente presentan respuesta broncodilatadora positiva existiendo datos que permiten afirmar que los beta-2 inhalados suelen ser útiles. Es una pauta frecuente administrarlos previamente a realizar terapia antibiótica inhalada.

**DNAsa.** Se trata del enzima recombinante capaz de escindir la molécula de DNA con lo que administrado por vía inhalatoria disminuye la viscosidad del moco. No todos los enfermos responden a este tratamiento, por lo que si no se obtiene mejoría en la función respiratoria, en unos 3 meses, su elevado costo aconseja no seguir indicándolo. A veces, tras suspender el tratamiento con DNAsa se observa deterioro de la función pulmonar y debe reevaluarse su utilización. Se aconseja, especialmente, en los pacientes con FEV<sub>1</sub> entre 40 y 70% del valor predicho y, generalmente mayores de 5 años. Puede estar indicada en la resolución de atelectasias por vía inhalatoria o en instilación directa intrabronquial.

**Ibuprofeno.** Es un conocido antiinflamatorio no esteroideo que administrado de forma continua ralentiza el progresivo deterioro de la función respiratoria. Para introducirlo en la terapéutica de los enfermos con FQ es preciso monitorizar sus niveles plasmáticos. Se recomienda su uso en mayores de 5 años con FEV<sub>1</sub> > 60% del predicho.

#### 2.B.VI. *Aspergilosis broncopulmonar alérgica*

Se trata de una forma poco habitual de respuesta inmune mediada por IgE frente a *Aspergillus fumigatus*. Aproximadamente un 10% de los enfermos con FQ la presentan por lo que debe buscarse sistemáticamente. Son criterios diagnósticos el infiltrado pulmonar o deterioro de la función pulmonar que no responde a tratamiento, elevación significativa de IgE total respecto de controles previos (generalmente muy elevada), prick-test positivo a *Aspergillus fumigatus*, IgE e IgG específicas y precipitinas anti-*Aspergillus* presentes y elevadas y eosinofilia. El tra-

tamiento se realiza con corticoides sistémicos (metilprednisolona a 2 mg/kg/día con un máximo de 60 mg) durante unas 6-12 semanas. La disminución de la IgE total es el mejor método de control de la evolución.

#### Bibliografía

- 1 Gibson, L.E.; Cooke, R.E. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics* 1959; **23**:545-549.
- 2 Cobos, N.; Liñan, S.; Malpica, J. El test del sudor en el recién nacido. *Rev Esp Ped XXXI* 1975; **182**:231-238.
- 3 National Committee for Clinical Laboratory Standards. Sweat testing: sample collection and quantitative analysis; approved guideline. NCCLS document C34-A (ISBN I- 56238-260-8). NCCLS, 771 East Lancaster Avenue, Villanova, Pennsylvania 19085, December 1994.
- 4 Stern, R.C. The diagnosis of cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1997; **336**:487-491.
- 5 Hammond, K.B.; Turcios, N.L.; Gibson, L.E. Clinical evaluation of the macroduct sweat collection system in the diagnosis of cystic fibrosis. *J Pediatr* 1994; **124**:255-260.
- 6 Nathanson, I.; Tucker, M.; Jones, L. Measurement of chloride concentration in microvolume samples of sweat. *Pediatr Pulmonol* 1994; **17**:340-342.
- 7 LeGrys, V. Sweat testing for cystic fibrosis: practical considerations. *J Pediatr* 1996; **129**:892-897.
- 8 Augarten, A.; Hacham, S.; Kerem, E.; et al. The significance of Sweat Cl/Na ratio in patients with borderline Sweat test. *Pediatr Pulmonol* 1995; **20**:369-371.
- 9 Doershuk, C.F.; Matthews, L.W.; Tucker, A.S.; et al. A 5 years clinical evaluation of a therapeutic program for patients with cystic fibrosis. *J Peadiatr* 1964; **65**:677-693.
- 10 Chrispin, A.R.; Norman, A.P. The systematic evaluation of the chest radiograph in cystic fibrosis. *Pediatr Radiol* 1974; **2**:101-106.
- 11 Brasfield, D.; Hicks, G.; Soong, S.; Tiller, R. The chest roentgenogram in cystic fibrosis: a new scoring system. *Pediatrics* 1979; **63**:24-29.
- 12 Salcedo, A.; García Novo, M.D. (Editores): *Fibrosis Quística*. Madrid: Díaz de Santos; 1998.
- 13 Hodson, M.E.; Geddes, D.M. (Eds): *Cystic Fibrosis*. London: Chapman & Hall Medical; 1995.
- 14 Hill, C.M. (Ed): *Practical guidelines for Cystic Fibrosis care*. London: Churchill Livingstone; 1998.