

La Fibrosis quística como enfermedad del adulto

ANTONIO ÁLVAREZ FERNÁNDEZ, JAVIER DE GRACIA ROLDÁN, Y MARKO OROZCO ARCHILA.

Introducción

Durante muchos años se ha considerado a la fibrosis quística (FQ) una enfermedad exclusiva de la edad pediátrica, ya que su diagnóstico se hacía durante los primeros años de vida y los pacientes fallecían antes de llegar a la edad adulta. En la actualidad, la supervivencia de los pacientes diagnosticados en la infancia ha mejorado considerablemente. Se calcula que los pacientes nacidos en la década de los años 90 y diagnosticados en la infancia tendrán una expectativa de vida de 40 años. Este incremento en la vida media de los pacientes con FQ debe atribuirse a diferentes factores como son la mejoría en el aporte nutricional, la administración de enzimas pancreáticas, la disponibilidad de antibioticoterapia antipseudomónica más eficaz, y la creación de unidades multidisciplinarias de FQ en los centros de referencia.

Por otra parte, el mejor conocimiento de las bases genéticas de la enfermedad ha permitido saber de la existencia de formas fenotípicas de la enfermedad

con poca expresión clínica durante la infancia que van a manifestarse en la edad adulta, momento en el que debe realizarse el diagnóstico. Conocer las características clínicas de estas formas de presentación es importante para establecer los criterios clínicos de sospecha que deben conducir a aplicar los métodos de diagnóstico de FQ en pacientes adultos.

Este hecho, junto a la mayor supervivencia de los pacientes diagnosticados durante la infancia, hace que la fibrosis quística deje de ser una enfermedad exclusivamente pediátrica para convertirse en una enfermedad también de la edad adulta. En el año 2006, según la Cystic Fibrosis Foundation, el 45 % de los pacientes afectados de FQ en EEUU eran adultos (figura 1); además la proporción de estos pacientes adultos que presentan una afectación grave de su función pulmonar es cada vez menor (figura 2), lo cual a su vez predispone a estos pacientes a seguir aumentando su expectativa de vida. En la actualidad en el registro americano el rango de edad de los pacientes afectados de FQ abarca desde el recién nacido hasta los 78 años ¹.

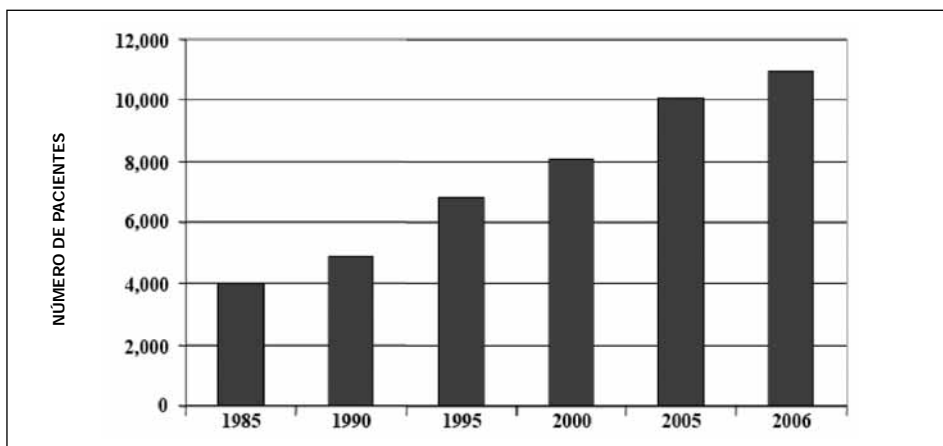
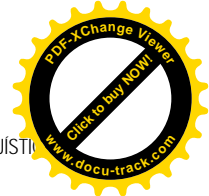
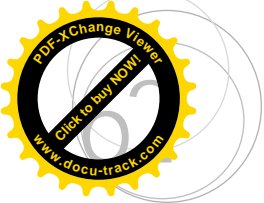


Figura 1. Número de adultos con FQ en EEUU, 1985 -2006
En el año 2006 el nº total de pacientes con FQ era 24.487. Fuente: Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry 2006 Annual Report

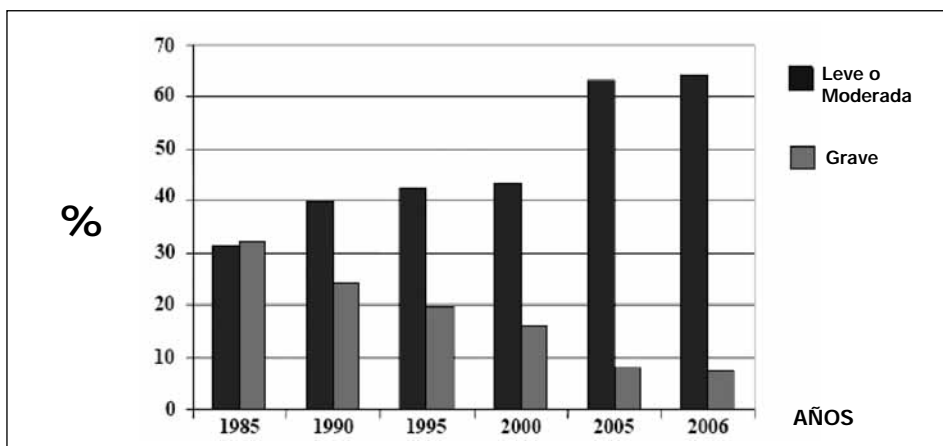
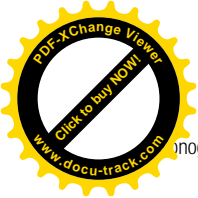


Figura 2. Función pulmonar en pacientes > 18 años con FQ
Fuente: Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry 2006 Annual Report.

Relación entre genotipo y fenotipo en la FQ

La alteración de la proteína CFTR es capaz de originar enfermedad en las vías aéreas, en el páncreas, en el intestino, provocar elevación de electrolitos en el sudor e infertilidad en el hombre. Sin embargo existe

una gran variabilidad en las manifestaciones clínicas tanto en la edad de inicio y formas de presentación, como en su progresión. En la mayoría de casos la enfermedad se diagnostica durante el primer año de vida, pero, durante los últimos años, un número cada vez mayor de pacientes se diagnostican en la edad adulta. En nuestro centro², sobre un total de 245 pa-



cientes con FQ, el 20% de los mismos fueron diagnosticados de FQ en la edad adulta; datos similares (18%) han sido publicados por Gilljam et al.³ con respecto al registro de pacientes diagnosticados de FQ a partir de 1990 en la ciudad de Toronto.

La FQ, al ser una enfermedad recesiva, requiere de mutaciones en ambos alelos, por lo que el tipo y grado de disfunción molecular de la segunda mutación son determinantes para establecer el fenotipo. Otros factores como la presencia de moduladores intragénicos (una segunda mutación, variantes o polimorfismos en el gen del CFTR), mutaciones en sitios diferentes del genoma, la presencia de genes que actúan como moduladores de la enfermedad, la fisiopatología organoespecífica y los factores medioambientales son también determinantes en la gravedad de las manifestaciones clínicas y pueden influir de manera variable en diferentes órganos.

En el estudio del Cystic Fibrosis Genotype-Phenotype Consortium⁴ se compararon las características clínicas de 399 pacientes con FQ de 32 centros participantes en el Consorcio en 14 países. En base a los resultados, se propuso denominar a las mutaciones como "graves" o "leves" de acuerdo con su asociación con el desarrollo de insuficiencia pancreática y que el genotipo podía tener valor pronóstico al poder predecir el estatus pancreático; pero no predecía el fenotipo pulmonar. Se estipuló que un alelo "leve" (asociado a suficiencia pancreática) podría dominar sobre un alelo "grave" (asociado a insuficiencia pancreática), de tal manera que era necesaria la asociación de dos alelos "graves" para el desarrollo de insuficiencia pancreática y que éste era uno de los determinantes más importantes en el fenotipo pulmonar y que éste iba a depender de factores ambientales y de factores genéticos no relacionados con el CFTR. Sin embargo, en un estudio reciente, se pudo poner de manifiesto que el factor predictivo más importante del fenotipo pulmonar era el genético y que éste era incluso independiente de la presencia o ausencia de insuficiencia pancreática. Así, mutaciones de la Clase

I y II se relacionaron con formas graves de la enfermedad; mientras que mutaciones, fundamentalmente, de las Clases IV y V se acompañaban de fenotipos más leves de la enfermedad⁹.

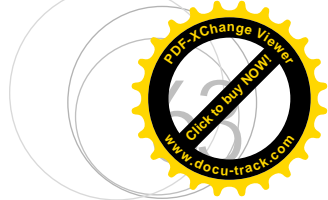
Relación entre genotipo con los niveles de ión cloruro en sudor

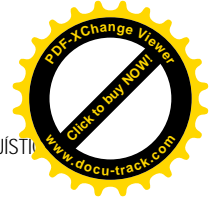
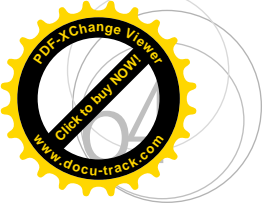
Diferentes estudios han analizado la relación entre clases de mutaciones y genotipos específicos con los niveles de ión cloruro en sudor⁵. En ellos se demuestra que los pacientes portadores de mutaciones de las clases IV y V se asocian con menores niveles de ión cloruro en sudor. Además algunos alelos, como el 3849+10kbC-T, pueden asociarse⁶ con cuadros leves o atípicos de la enfermedad y niveles normales de ión cloruro en sudor.

Relación entre genotipo con la gravedad de la enfermedad pulmonar

Los pacientes con FQ nacen con pulmones aparentemente normales y el deterioro progresivo en la función pulmonar es la causa de la muerte en el 95% de los casos, por lo que la enfermedad pulmonar representa el principal factor pronóstico en estos pacientes.

Loubieres et al.⁷ demostró la existencia de una relación entre el genotipo, en base al estatus de función pancreática, con la gravedad de la enfermedad pulmonar. Compararon las características clínicas y la gravedad de la enfermedad pulmonar de 37 pacientes portadores de dos mutaciones asociadas a insuficiencia pancreática con 14 pacientes portadores de al menos una mutación asociada a suficiencia pancreática. Los pacientes portadores de al menos una mutación asociada a suficiencia pancreática se diagnosticaron a edades más tardías, presentaron





una enfermedad menos grave y tenían mejores parámetros espirométricos que los pacientes portadores de dos mutaciones asociadas a insuficiencia pancreática.

La relación entre genotipo con la tolerancia al ejercicio fue estudiada por Selvadurai et al.⁹ en un estudio en el que se compararon las características clínicas, la gravedad de la enfermedad pulmonar y la tolerancia al ejercicio, en un grupo de 97 pacientes heterocigotos para la mutación F508del y agrupados en base a la clase a la que pertenecía la segunda mutación. Se observó que los pacientes portadores de una mutación de clase III, IV o V presentaron una mayor capacidad al ejercicio y un mayor umbral anaeróbico que los pacientes con mutaciones de las clases I y II.

Nuestro grupo estudió la relación entre el genotipo con la progresión de la enfermedad pulmonar, la pro-

bilidad de supervivencia y el riesgo de desarrollar una enfermedad pulmonar moderada-grave (definido como el riesgo de desarrollar un FEV1 < 60%), en un grupo de 74 pacientes adultos con FQ⁹. Los pacientes portadores de al menos una mutación de las clases III, IV o V presentaron una enfermedad pulmonar menos grave, una menor progresión de la enfermedad pulmonar durante el tiempo de seguimiento y una mayor probabilidad de supervivencia en comparación con los pacientes portadores de mutaciones clase I o II en ambos cromosomas (Figura 3).

McKone et al.¹⁰ examinaron toda la población afectada de fibrosis quística incluida en el registro americano entre los años 1993 y 2002 y la clasificaron en varias categorías atendiendo a la clase de mutación del CFTR presente en ambos alelos. Vieron que entre todos los fallecidos, aquellos que presentaban mutaciones de clase I, II o III en ambos alelos habían falle-

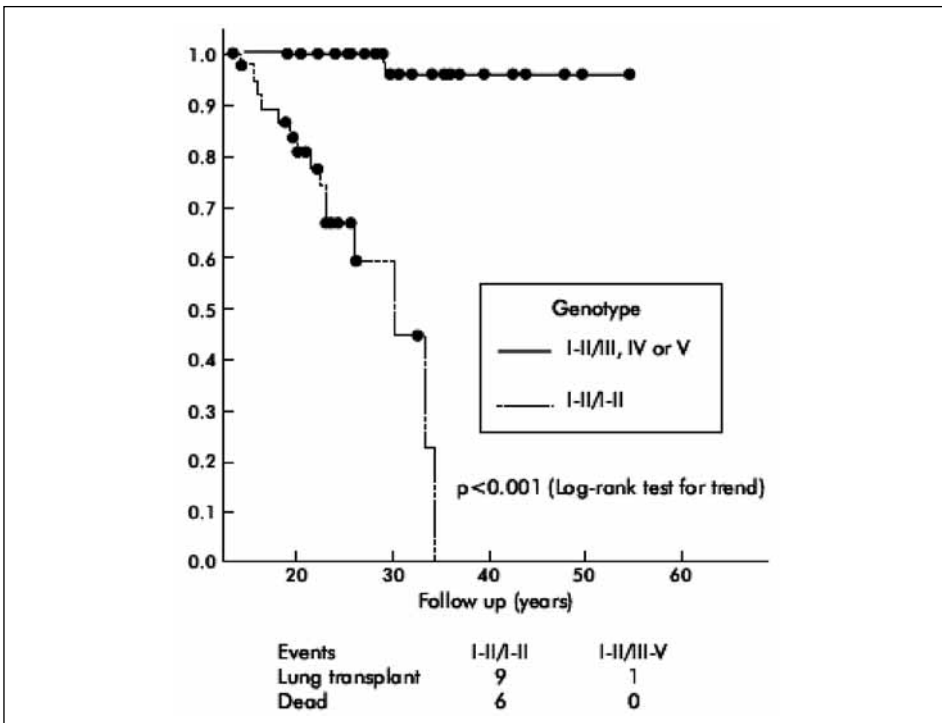
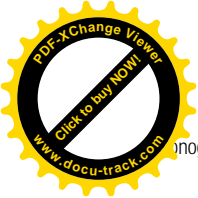


Figura 3. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según genotipo

Fuente: De Gracia et al. Genotype-phenotype correlation for pulmonary function in cystic fibrosis. Thorax 2005; 60: 558 – 563



cido a una edad media más temprana (24 años) que aquellos que tenían en uno de sus alelos una mutación de clase IV o V (38 años).

Estos estudios apuntan a que existe una relación importante y decisiva entre el genotipo y la gravedad de la enfermedad pulmonar, y que la presencia de al menos una mutación "leve" se asocia al desarrollo de una enfermedad pulmonar menos grave y en consecuencia a una probabilidad de supervivencia mayor, de la misma manera con la que se asocia al desarrollo de suficiencia pancreática.

Manifestaciones clínicas en el adulto con fibrosis quística

Como ya se ha comentado, la FQ es una enfermedad que produce una afectación multiorgánica, será el aparato respiratorio el principal órgano diana y marcará el pronóstico y la supervivencia de los pacientes al ser la insuficiencia respiratoria la causa de la muerte en el 95% de los casos.

Afectación respiratoria

Los síntomas respiratorios pueden hacer su aparición desde el recién nacido hasta la edad adulta, y en más del 50% de los casos son la causa de la sospecha diagnóstica. La afectación pulmonar es prácticamente generalizada en la infancia y la adolescencia, mientras que en los adultos la progresión de la enfermedad varía mucho de unos pacientes a otros. La infección bronquial, debida a la alteración de las secreciones y del aclaramiento mucociliar, provoca una respuesta inflamatoria que se perpetúa y progresa, llevando a la obstrucción de la vía aérea, produciéndose bronquiolitis, bronquitis y desarrollo de bronquiectasias.

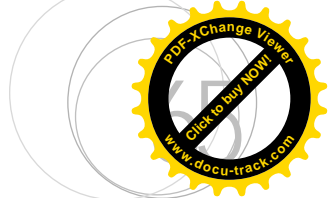
La tos crónica suele ser el síntoma inicial, pudiéndose acompañar o no de expectoración purulenta, que

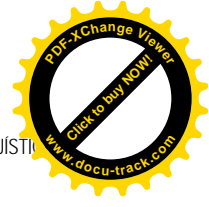
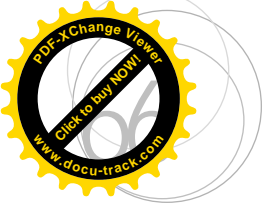
va aumentando a medida que va progresando la enfermedad, apareciendo limitación en la capacidad de esfuerzo y disnea. Estos síntomas aumentan durante una reagudización, y en casos graves la disnea puede ser invalidante y aparecer astenia, anorexia, fiebre y leucocitosis¹¹.

A nivel del funcionalismo respiratorio, en las fases iniciales, éste puede mostrar parámetros dentro de la normalidad. Un signo precoz que nos indica alteración respiratoria es la afectación de la pequeña vía aérea. En general se observa un patrón obstructivo con disminución del FEV1 y aumento de las resistencias pulmonares. En fases más avanzadas puede verse una alteración ventilatoria mixta obstructiva y restrictiva, acompañada de un deterioro progresivo en la ventilación – perfusión. La espirometría es una exploración muy útil para valorar la evolución del paciente, la repercusión de las reagudizaciones y la respuesta a los tratamientos¹².

A nivel radiológico, tanto en la Rx como en la TC de tórax, se pueden objetivar signos de atrapamiento aéreo, engrosamientos bronquiales, impactos mucosos, infiltrados, condensaciones y bronquiectasias generalmente difusas y bilaterales y de predominio en lóbulos superiores en aquellas formas de la enfermedad que se diagnosticaron en la infancia.

La colonización inicial de las vías respiratorias por gérmenes bacterianos da lugar a frecuentes exacerbaciones agudas que contribuyen al progreso del daño tisular y la instauración de infección bronquial crónica que producirá un deterioro progresivo de la función respiratoria¹³. Los gérmenes responsables de la infección bronquial crónica y de las exacerbaciones agudas pueden variar en función del grado de deterioro pulmonar; así, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae* son más frecuentes en las primeras fases de la enfermedad, mientras que *Pseudomonas aeruginosa* lo es en las fases más avanzadas de la enfermedad, llegando a afectar a más del 70% de los adultos diagnosticados en la infancia y muchas veces coexistiendo con *S. au-*





reus (Figura 4). En la mayoría de los pacientes, la colonización crónica por *Pseudomonas aeruginosa* se inicia por cepas no mucoides, la transición a la variante mucóide, que se produce en el 80% de los pacientes, se correlaciona con incremento en la producción de anticuerpos contra antígenos y exotoxinas de *Pseudomonas*.

Otros microorganismos resistentes que se aíslan cada vez con mas frecuencia durante la evolución de la enfermedad pulmonar, especialmente en aquellos pacientes que presentan una afectación moderada – grave, son *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Acinetobacter spp*, *Staphylococcus aureus* meticilin resistentes (MRSA) y *Burkholderia cepacea*¹⁴. Este último se puede llegar a presentar entre un 2 y un 7% de los pacientes adultos. La *Burkholderia cepacea* presenta un alto índice de resistencias a los antibióticos, y puede manifestarse con diferentes formas de presentación, bien como

una colonización, bien con un deterioro rápidamente progresivo, de curso fulminante, con fiebre y bacteriemia, que puede llevar a la muerte del paciente.

No todos los gérmenes bacterianos parecen tener la misma influencia en el deterioro de la función pulmonar y en el pronóstico de la enfermedad; así la instauración de una infección bronquial crónica por *Pseudomonas aeruginosa* de tipo mucóide y, de manera especial por *Burkholderia cepacea* se acompaña de un mayor incremento en el deterioro progresivo de la función pulmonar y de una menor supervivencia de los pacientes¹⁵.

Las micobacterias y en especial las micobacterias no tuberculosas (MNT)^{16,17} son otros de los microorganismos emergentes en FQ, cuya prevalencia está aumentando y oscila entre un 7 y un 24%. Las especies que se aíslan con mayor frecuencia son *Mycobacterium avium complex* (72%) y *Mycobacterium abscesus* (16%). Se encuentran en el medio ambiente a partir

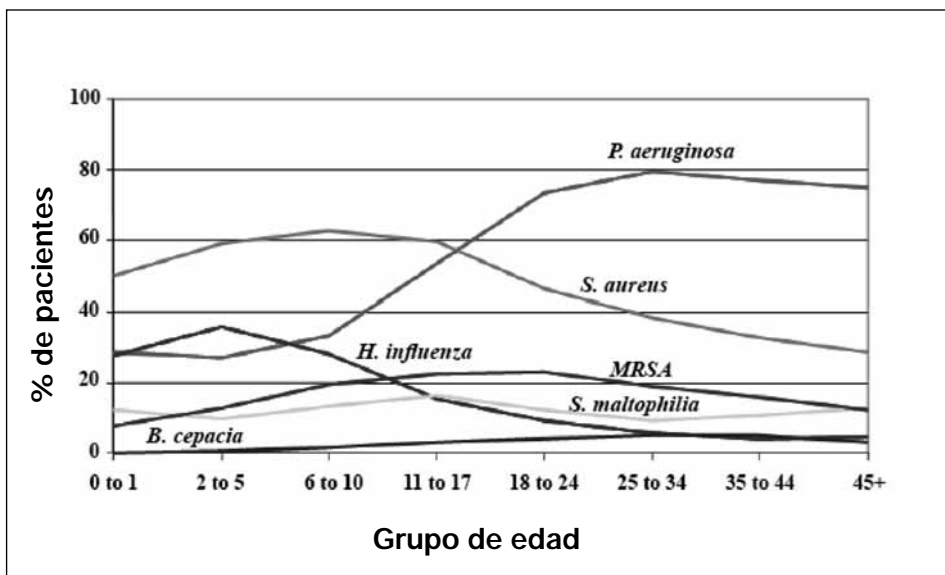
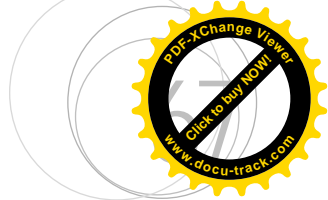
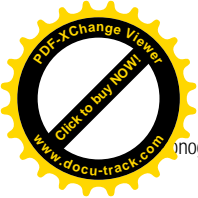


Figura 4. Gérmenes colonizantes en relación a la edad
Fuente: Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry 2006 Annual Report



del cual se suelen adquirir; sin embargo, no se ha constatado transmisión de persona a persona. En general presentan baja virulencia. Las recomendaciones actuales indican que en los pacientes adultos se deben hacer controles regulares en busca de MNT, y si se constata la presencia de infección instaurar el tratamiento oportuno.

Los hongos también pueden ser aislados en las secreciones respiratorias de los pacientes adultos, siendo los más frecuentes la *Candida albicans* y *Aspergillus fumigatus*. La relación entre *Aspergillus fumigatus* y FQ es compleja; se aísla en el cultivo de esputo de hasta el 50% de los pacientes sin aparente significación patológica; un 49% de los pacientes tienen una prueba cutánea positiva y entre el 2 y el 15% de los pacientes desarrollan aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA). La ABPA² en pacientes adultos sin diagnosticar de fibrosis quística, se debe contemplar como un criterio clínico de sospecha de la enfermedad, la cual deberá ser siempre descartada.

Sinusitis

La afectación de la vía aérea superior, en forma de sinusitis maxilar y/o etmoidal, se detecta en más del 90% de los casos y su mecanismo fisiopatológico así como los microorganismos responsables de la colonización crónica y de las exacerbaciones agudas, son los mismos que los hallados en la vía aérea inferior. En un 30% de los casos existe poliposis nasal asociada con tendencia a recidivar en el 50 a 90% de los casos tras la extirpación quirúrgica.

Fertilidad

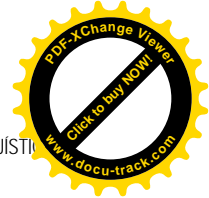
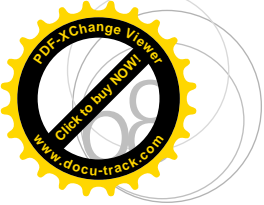
Debido al incremento de la expectativa de vida de los pacientes (más del 80% de los pacientes con FQ diagnosticados en la infancia sobreviven a los 18 años) y al mayor diagnóstico de la enfermedad en pacientes ya adultos, el deseo de descendencia es cada vez una manifestación más frecuente de estos

pacientes (el 43% de los pacientes adultos están casados o tienen pareja¹). Los pacientes varones con FQ tienen en el 98% de los casos infertilidad, que no esterilidad, por azoospermia debido a una ausencia bilateral de conductos deferentes; sin embargo, la espermatogénesis está conservada por lo que la aspiración del espermatozoides testicular permite la paternidad por fecundación in vitro.

En las mujeres, las estructuras del aparato genital están conservadas y aunque se han descrito alteraciones del moco cervical, ello no es determinante en cuanto a su capacidad de fecundación. El embarazo no parece tener efectos adversos sobre el pronóstico de la enfermedad y es bien tolerado en pacientes con afectación de la función pulmonar ligera; pero debe evaluarse muy cuidadosamente en las mujeres con una alteración más grave de la función respiratoria¹⁸. Cuando el FEV1 es menor del 50% del previsto, el embarazo debe ser desaconsejado ya que los resultados tanto maternos como fetales son desalentadores. El estado de nutrición y la presencia de otras comorbilidades deben también tenerse en cuenta, así un IMC previo al embarazo por debajo de 18 se ha relacionado con una elevación de la tasa de partos prematuros. A los pacientes decididos a tener descendencia propia, se les debe ofrecer consejo genético adecuado, ya que todos los hijos serán portadores de la enfermedad y hasta un 2% de ellos podrían tener una FQ.

Características diferenciales de la fibrosis quística en la edad adulta

Los médicos de adultos debemos considerar que la FQ no siempre se muestra con manifestaciones digestivas y respiratorias graves desde la infancia, y que formas fenotípicas más leves, especialmente de tipo respiratorio, pueden aparecer en la edad adulta¹⁹.



En nuestra experiencia² hemos podido observar que estas dos poblaciones de pacientes con FQ, según la edad de diagnóstico, presentan diferencias importantes en las características clínicas y genéticas (Tabla1). Así, los pacientes diagnosticados a edades > a los 16 años tienen manifestaciones respiratorias predominantes, niveles medios de cloro inferiores en la prueba del sudor, alcanzan mayor altura y peso, tienen una menor incidencia de manifestaciones digestivas, malnutrición, insuficiencia pancreática, enfermedad hepática y de diabetes mellitus, y mayor incidencia de pancreatitis²⁰. Además los pacientes diagnosticados en la edad adulta presentan una menor incidencia de colonización bronquial crónica por *Pseudomonas aeruginosa*, así como unos parámetros de función pulmonar más conservados (FVC, FEV1) y un menor número de ingresos hospitalarios, de indicaciones de trasplante pulmonar y de fallecimientos relacionados con FQ. Por otra parte es de reseñar que, muy raramente, los pacientes diagnosticados en la edad adulta son homocigotos para la mutación F508del y presentan en su genotipo otras mutaciones diferentes de las de los pacientes diagnosticados en la infancia.

Las características clínicas de los pacientes diagnosticados en la edad adulta en el momento del diagnóstico se recogen en la tabla 2. Las bronquiectasias de etiología desconocida con colonización bronquial crónica por *Pseudomonas aeruginosa* o *Staphylococcus aureus*, la ABPA y la pancreatitis recurrente son las enfermedades asociadas más frecuentes; pero ante un paciente con neumonías de repetición, azoospermia, o aislamientos repetidos de MNT¹⁹ debemos también descartar la existencia de una FQ.

Así pues, los neumólogos debemos asumir la incorporación de la FQ entre los diagnósticos diferenciales a realizar ante pacientes con patología respiratoria compatible con la enfermedad y la prueba del sudor como examen rutinario para confirmar o descartar el diagnóstico.

Asociación entre mutaciones de CFTR y expresión incompleta de FQ

En ocasiones nos tenemos que enfrentar a pacientes con manifestaciones clínicas atípicas y prueba del sudor intermedia (40 – 60 mEq Cl) o negativa. El estudio genético de estos pacientes, ha podido demostrar en algunos de ellos que son portadores de mutaciones con fenotipo leve, mientras que en otros solo pone de manifiesto la presencia de una sola mutación. En este último caso no deberíamos diagnosticarlos de FQ, sino más bien de portadores de una enfermedad asociada con el CFTR^{19, 21}; ya que se ha visto que existe un aumento de la expresión de mutaciones del CFTR en algunas entidades como la rinosinusitis crónica, poliposis nasal, ABPA, pancreatitis recurrente idiopática, bronquiectasias de etiología desconocida y la ABCD.

Monitorización del paciente adulto con FQ

En general el paciente adulto seguirá un programa (Tabla 3) de visitas y controles similar al paciente pediátrico, ajustado a las características de cada individuo. Aquel paciente diagnosticado en la edad adulta, y con un fenotipo más leve, igualmente debe ser referido a la Unidad de Fibrosis Quística de referencia para que se pueda beneficiar de un control y tratamiento multidisciplinar por un grupo de profesionales especializados en la enfermedad así como de la medicación gratuita, consejo genético, etc....

La enfermedad pulmonar¹⁴ debe ser controlada regularmente, cada 2 a 4 meses, y siempre que el paciente lo requiera, valorando los síntomas, la exploración física, el IMC, los valores espirométricos y la saturación de oxígeno. En cada visita se realizará además un control bacteriológico mediante

Tabla 1- Características clínicas, bacteriológicas y de función pulmonar en pacientes adultos con fibrosis quística según edad de diagnóstico

	Diagnóstico < 16 años (61 pacientes)	Diagnóstico > 16 años (50 pacientes)	p
Sexo (V/M)	29/32	22/28	NS
Edad de diagnóstico (media [DE]), años	5 (4)	32 (14)	0,0001
Concentración ion cloruro en sudor (media [DE]), mEq/l	101 (25)	87(16)	0,001
Peso (media [DE]), kg	50 (10)	65 (12)	0,0001
Altura (media [DE]), cm	162 (9)	165 (17)	NS
IMC (media [DE]), kg/m ²	19 (3)	23 (3)	0,0001
Malnutrición (< 17 kg/m ²) (n [%])	12 (20)	2 (4)	0,03
Manifestaciones digestivas iniciales (n [%])	41(68)	7 (14)	0,0001
Insuficiencia pancreática (n [%])	52 (85)	7 (14)	0,0001
Pancreatitis (n [%])	0	4 (8)	0,02
Diabetes mellitus (n [%])	15 (25)	2 (4)	0,004
Enfermedad hepática (n [%])*	13 (21)	2 (4)	0,01
Colelitiasis (n [%])	7 (12)	6 (12)	NS
Manifestaciones respiratorias iniciales (n [%])	38 (63)	40 (80)	0,04
ABPA (n [%])	13 (21)	11 (22)	NS
ABPA inicial (n [%])	0	4 (8)	0,02
Colonización bronquial por Pseudomonas aeruginosa (n [%])	43 (70)	25 (50)	0,02
Colonización bronquial por Staphylococcus aureus (n [%])	32 (52)	17 (34)	NS
CVF (% valores teóricos [DE])	65 (27)	83 (19)	0,0001
VEMS (% valores teóricos [DE])	55 (27)	79 (24)	0,0001
Pacientes con ingresos hospitalarios (n [%])	34 (56)	16 (32)	0,01
N.o de ingresos hospitalarios (media [DE])	1,2 (1)	0,5 (0,7)	0,002
Trasplante pulmonar (n [%])	10 (17)	2 (4)	0,04
Muertes por fibrosis quística (n [%])	12 (20)	0	0,001
F508del / F508del	32,7%	0%	0,0001

V: varón; M: mujer; DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal; ABPA: aspergilosis broncopulmonar alérgica; CVF: capacidad vital forzada; VEMS: volumen espiratorio forzado en el primer segundo. *Presencia de transaminasas elevadas o de cirrosis hepática.

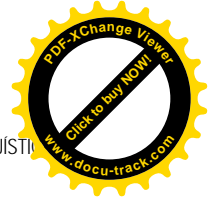
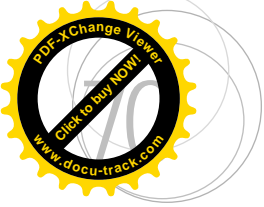


Tabla 2 - Criterios clínicos de sospecha de fibrosis quística en pacientes adultos

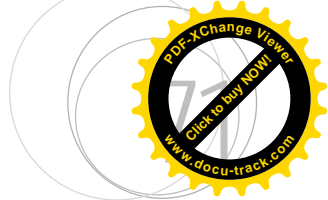
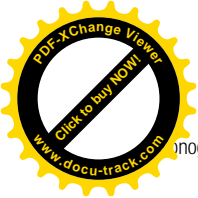
- Bronquiectasias de etiología desconocida con colonización bronquial crónica por *Pseudomonas aeruginosa*.
- Bronquiectasias de etiología desconocida con colonización bronquial crónica diferente de *P. aeruginosa* (*Staphylococcus aureus* u otras)
- Neumonías de repetición
- Aspergilosis broncopulmonar alérgica
- Pancreatitis recidivante
- Azoospermia
- Familiar afectado de fibrosis quística

Tabla 3 - Monitorización del paciente adulto con FQ

Prueba	Periodicidad*
Visita clínica	2-4 meses o si preciso
Exploración Física	En cada visita
Índice de masa corporal	En cada visita
Espirometría	En cada visita
Sat O2	En cada visita
Prueba de función pulmonar	Anual
Prueba de esfuerzo	Si indicación
Cultivo de esputo	En cada visita
(Micobact. no tuberculosas)	(Si indicación o anual)
TC tórax	Cada 2-3 años
TC senos	Basal
Pruebas de laboratorio**	Anual
Sobrecarga oral de glucosa	Anual
Densitometría	Basal, cada 2-5 años si normal
Evaluación multidisciplinaria	Basal y anual

* Se indica la periodicidad mínima recomendada. Pero todas las pruebas se deberán hacer siempre que se consideren indicadas por necesidad de control del paciente.

** Hemograma, recuento y fórmula, ionograma, función renal y hepática, coagulación, VSG, Prot C, proteínas, albúmina, Vit A, E, D, Ig G e Ig E *Aspergillus*

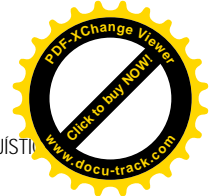
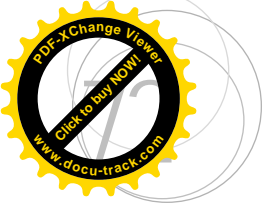


muestra de esputo que incluya realización de antibiograma. El laboratorio de microbiología debe ser capaz de distinguir entre los diferentes gérmenes multirresistentes emergentes: *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Acinetobacter spp*, *Staphylococcus aureus* *meticilin resistentes* (MRSA), *Burkholderia cepacea* y micobacterias.

La Rx de tórax la tendremos presente siempre que el paciente presente reagudización. El TC de tórax de alta resolución (TCAR) se hará cada 2 – 3 años como control y siempre que se requiera. El TCAR se ha mostrado, en diversos estudios²², como un método en ocasiones más sensible que la espirometría, para valorar el deterioro y la progresión de la enfer-

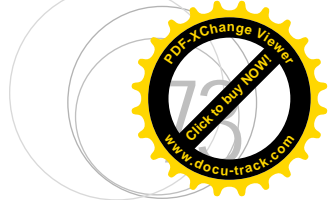
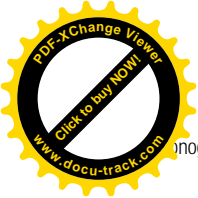
medad pulmonar; por lo que su realización está indicada incluso en aquellos pacientes que se mantienen con pruebas funcionales respiratorias estables.

El control analítico se hará siempre que se requiera, pero como mínimo con una periodicidad anual, dado que son pacientes sometidos a gran cantidad de tratamientos. La prueba de sobrecarga oral de glucosa también debe ser tomada en cuenta anualmente en todo paciente adulto. Una evaluación multidisciplinaria (digestólogo, endocrinólogo, ginecólogo, psicólogo, fisioterapeuta, nutricionista, grupo de trasplante...) debe ser tomada en cuenta e individualizada para cada paciente.



Bibliografía

1. Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry 2006. Annual Data Report.
2. De Gracia J, Álvarez A, Mata F, Guarner L, Vendrell M, Gartner S, Cobos N. Fibrosis Quística del adulto: estudio de 111 pacientes. *Med Clin* 2002; 119: 605 -609.
3. 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.
4. The Cystic Fibrosis Genotype-Phenotype Consortium. Correlation between genotype and phenotype in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1993; 329: 1308-1313.
5. De Braekeler M, Alland C, Leblanc JP, Aubin G, Sinard F. Correlation of sweat chloride concentration with genotypes in cystic fibrosis patients in Saguenay Lac-Saint-Jean, Quebec. *Clin Biochem* 1998; 31: 33 – 36
6. De Gracia J, Vendrell M. Fibrosis Quística. Particularidades del Adulto. En: *Opiniones en Neumología. Infecciones respiratorias*. Grupo Aula Médica. S.A. Madrid1996; pp: 67 – 92
7. Loubieres Y, Grenet D, Simon-Bouy B, Medioni J, Landais-Ferce C, Stern M. Association between genetically determined pancreatic status and lung disease in adult cystic fibrosis patients. *Chest* 2002; 121: 73 – 80
8. Selvadurai H, McKay K, Blimkie C, Cooper P, Mellis C, Asper P. The relationship between genotype and exercise tolerance in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 762 – 765
9. De Gracia J, Mata F, Alvarez A, Casals T, Gartner S, Vendrell M, De la Rosa D, Guarner L, Hermosilla E. Genotype – phenotype correlation for pulmonary function in cystic fibrosis. *Thorax* 2005; 60: 558 – 563
10. Mckone EF, Goss CH, Aitken ML. CFTR genotype as a predictor of prognosis in cystic fibrosis. *Chest* 2006; 130: 1441 - 1447
11. Ratjen T, Döring G. Cystic Fibrosis. *Lancet* 2003; 22: 681 - 689
12. Gibson RL, Burns JL, Ramsey RW. Pathophysiology and management of pulmonary infection in cystic fibrosis. *Am J Crit Care Med* 2003; 168: 918 – 921
13. Vender RL. Cystic fibrosis lung disease in adult patients. *Postgrad Med* 2008; 120(1): 64 - 74



14. Yankaskas JR, Bruce C, Marshall, Sufian B, Simon RH, Rodma D. Cystic fibrosis adult care. Consensus Conference Report. *Chest* 2004; 125: 1s – 39s
15. Canton R, Cobos N, De Gracia J, Baquero F, Honorato J, Gadtner S, Álvarez A, et al. Tratamiento antimicrobiano frente a la colonización pulmonar por *Pseudomonas aeruginosa* en el paciente con fibrosis quística. *Arch Bronconeumol* 2005; 41 Supl 1: 1 – 25
16. Ebert DL, Oliver KN. Non tuberculous mycobacteria in the setting of cystic fibrosis. *Clin Chest Med* 2002; 23: 655 – 663
17. Girón RM, Domingo D, Buendía B, Antón E, Ruiz-Velasco LM, Ancochea J. Micobacterias no tuberculosas en pacientes con fibrosis quística. *Arch Bronconeumol* 2005; 41:560 - 565
18. McMullen MF, Pasta DJ, Frederick PD, Konstan MW, Morgan WJ, Schechter MS, Wagener JS. Impact of pregnancy on women with cystic fibrosis. *Chest* 2006; 129: 706 - 711
19. Nick JA, Rodman DM. Manifestations of cystic fibrosis diagnosed in adulthood. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11(6): 513 - 518
20. Modolell I, Alvarez A, Guarner L, De Gracia J, Malagelada JR. Gastrointestinal, liver and pancreatic involvement in adult patients with cystic fibrosis. *Pancreas* 2001; 22(4): 395 - 399
21. Casals T, De Gracia J, Gallego M, et al. Bronchiectasis in adult patients: an expression of heterozygosity for CFTR gene mutations? *Clin Genet* 2004; 65: 490 – 495
22. Judge EP, Dodd JD, Masterson JB, Gallagher CG. Pulmonary abnormalities on high resolution CT demonstrate more rapid decline than FEV1 in adults with cystic fibrosis. *Chest* 2006; 130: 1424 - 1432

