

## Complicaciones más frecuentes

ELISABETH MARTÍNEZ CERÓN, MARÍA CONCEPCIÓN PRADOS SÁNCHEZ, LUIS GÓMEZ CARRERA.

### Introducción

Ya se ha dicho que la Fibrosis Quística (FQ) es la enfermedad hereditaria grave más frecuente en la raza blanca. Aunque numerosos órganos y sistemas se ven alterados en esta enfermedad, la afectación pulmonar es la que causa mayor morbimortalidad. La mejora en la expectativa de vida, gracias a los avances en el tratamiento nutricional y antibiótico, ha contribuido al incremento de su supervivencia<sup>1</sup> y a la existencia de ciertas complicaciones (Tabla 1).

### Complicaciones infecciosas respiratorias

#### ASPECTOS ANATÓMICOS

En la enfermedad que nos ocupa, las secreciones se caracterizan por ser muy espesas, por lo que el aclaramiento mucociliar se ve afectado y alterado, contribuyendo a las infecciones bacterianas. Éstas, mantenidas en el tiempo, favorecen la respuesta in-

flamatoria que lleva a la obstrucción de la vía aérea y acaba produciendo bronquiectasias. Existen dos hipótesis que intentan explicar porqué esta alteración de las secreciones respiratorias llevan a una infección endobronquial persistente<sup>2</sup>. 1) *La hipótesis de bajo volumen* postula que en la FQ, los canales de sodio están alterados, por lo que se produce un aumento en la absorción de fluido, disminuyendo el líquido de la superficie respiratoria y, afectando al aclaramiento mucociliar. 2) *La teoría del aumento de la sal* indica que en la FQ, la absorción de sal está disminuida existiendo un exceso de sal en el líquido de la superficie respiratoria, que inactiva péptidos endógenos antibacterianos<sup>3</sup>.

En el momento del nacimiento los pulmones son histológicamente normales. Lo primero que se afecta es la vía aérea y las glándulas mucosas, respetándose el intersticio hasta estadios tardíos. Se asocia a gran reacción inflamatoria neutrofílica localizada, fundamentalmente, en los espacios peribronquial y endobronquial<sup>4</sup>, con cambios histológicos y anatómicos, que dan lugar a bronquiectasias. En estadios más

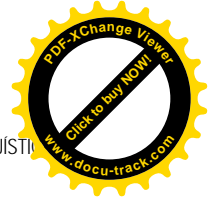
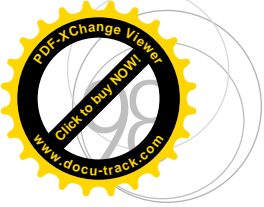
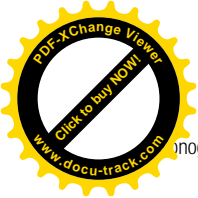


Tabla 1.- Complicaciones de la fibrosis quística

<b>Pulmonares</b>	Infecciosas	
	No infecciosas	Neumotórax, atelectasias, hemoptisis, ABPA
<b>Digestivas</b>	Esofágicas	Reflujo gastroesofágico, úlcus péptico, varices, neoplasia
	Intestinales	Ileo meconial, SOID*, estreñimiento, invaginación, prolapso rectal, apendicitis, colopatía fibrosante
	Pancreáticas	Insuficiencia pancreática exocrina, pancreatitis aguda, quistes
	Hepatobiliar	Colelitiasis, esteatosis hepática, colangitis esclerosante, cirrosis biliar multifocal, hipertensión portal, vesícula escleroatrófica (30%), fibrosis biliar focal (11-70%)
<b>Otras</b>	Diabetes	
	Deshidratación	
	Osteoporosis	
	Artropatía	Artritis, osteoartropatía hipertrófica
	Amiloidosis	
	Vasculitis	
	Trastornos gine-urológicos	Infertilidad, abortos
	Alteraciones psicosociales	

\*SOID: síndrome de obstrucción del intestino delgado



tardíos, se forman atelectasias, neumonía, hipertrofia de la circulación bronquial y quistes bronquiales.

## CLÍNICA

Como hemos dicho, la expectativa de vida de los enfermos con FQ ha mejorado. Si en las primeras comunicaciones la supervivencia no pasaba del año, actualmente se estima que la esperanza de vida sobrepasa los 40 años y que más del 40% de los pacientes, son adultos<sup>1</sup>.

El inicio de los síntomas respiratorios es muy variable y pueden aparecer hasta en la edad adulta. Podemos decir que la afectación pulmonar resulta casi universal en la adolescencia y en los adultos. Sin embargo, la progresión de la enfermedad es diferente de unos pacientes a otros.

Uno de los síntomas iniciales es la tos crónica, que puede incrementarse con las infecciones. Se acompaña de expectoración, que puede aparecer cuando el niño es mayor. Inicialmente la expectoración suele ser blanquecina, volviéndose más purulenta con el tiempo de evolución. Se asocia, además, a una disminución en la capacidad de esfuerzo con disnea, que puede llegar a ser invalidante y responde mal al tratamiento con broncodilatadores. En las reagudizaciones, el enfermo refiere aumento de la tos y de la expectoración, con cambios en la coloración de la misma, siendo más verdosa, y en la viscosidad. En ocasiones, es hemoptoica. En estos casos, también refieren astenia y anorexia, con fiebre y leucocitosis<sup>5</sup>.

Se ha descrito asociado a esta enfermedad, afectación de la vía aérea superior. Desde sinusitis y pansinusitis, sobre todo maxilar y etmoidal (90%) hasta mucocelos que requieren drenaje quirúrgico, pasando por poliposis nasal (20-30%), sobre todo en la adolescencia. En muchas ocasiones, están asintomáticos<sup>5,6</sup>.

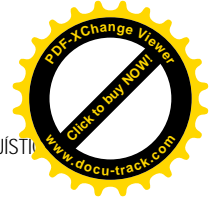
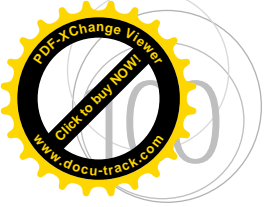
La exploración física de los pacientes dependerá de la gravedad de la enfermedad. En la auscultación, lo

más frecuente es encontrar crepitantes inspiratorios y espiratorios y, en ocasiones, sibilancias, sobre todo con una hiperreactividad bronquial asociada. Al ir avanzando la enfermedad se van desarrollando acropaquias, cuya etiología no es bien conocida. La obstrucción de la vía aérea conduce a una hiperinsuflación pulmonar que llega a producir una deformidad de la caja torácica con aumento del diámetro anteroposterior y abombamiento del esternón (*Pectus carinatum*). En etapas finales, puede existir cianosis por insuficiencia respiratoria con signos de hipertensión pulmonar y cor pulmonale<sup>5,6</sup>.

## MICROBIOLOGÍA

Aunque se ha señalado antes, vamos a recordar de forma rápida los gérmenes que pueden afectar a las vías respiratorias de estos pacientes. Parece que las infecciones bacterianas se adquieren siguiendo un patrón dependiente de la edad<sup>7</sup>. En los niños, las colonizaciones bacterianas más frecuentes son el *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*. Más tarde aparece la *Pseudomonas aeruginosa*, que suele coexistir con el *S. aureus*. Más del 80% de los adultos están infectados por *P. aeruginosa*<sup>7</sup>. Una vez que se ha adquirido ésta, su erradicación es casi imposible. La *Burkholderia cepacia* nos la encontramos hasta en un 7% de los pacientes adultos. El "problema" que se asocia a este germen es su posible evolución, que va desde los que no sufren deterioro alguno, hasta los que tienen un empeoramiento progresivo con múltiples reagudizaciones, pasando por los que presentan un deterioro rápido de curso fulminante (*Síndrome de la Cepacia*). Por ello, se recomiendan medidas adecuadas de aislamiento para evitar contactos<sup>8</sup>.

En adultos, cada vez se están encontrando más aislamientos de micobacterias no tuberculosas (20% de los casos), con un significado clínico incierto. Podría existir una relación con el tratamiento crónico con azitromicina<sup>6</sup>. En la Comunidad de Madrid, se ha lle-



vado a cabo un estudio de dos años de evolución, en el que se hacía un seguimiento sobre la infección con estas micobacterias<sup>9</sup>. Se observó que esta infección es más frecuente en los enfermos con FQ, por lo que hay que llevar a cabo un seguimiento si tenemos un primer cultivo positivo.

No es raro encontrar, que hasta en el 50% de los adultos con FQ puedan estar colonizados por *Candida albicans* y *Aspergillus fumigatus*<sup>7</sup>. Aunque el papel de estos hongos en la progresión de la enfermedad no está claro, el *Aspergillus fumigatus*, en un 5-10% de los casos, puede ocasionar aspergilosis broncopulmonar alérgica.

Se debe repetir el cultivo de esputo cada tres meses o antes si es necesario, para conocer infección-colonización pulmonar y tratamientos cuando es necesario.

## PRUEBAS DE FUNCIÓN RESPIRATORIA

La mejor forma de conocer la progresión de la enfermedad, en los enfermos con FQ mayores de cinco años, son las pruebas de función respiratoria (espirometría y pletismografía), que permiten detectar de forma precoz el grado de obstrucción bronquial (FEF25-75 y FEV1) y la presencia de atrapamiento aéreo (RV/TLC)<sup>10</sup>. Además, constituye un indicador de cambios importantes en relación con etapas de exacerbación infecciosa y respuesta al tratamiento<sup>10-12</sup>.

Los cambios en el FEV1 se manifiestan cuando la obstrucción está más avanzada. Sin embargo, una vez que se afecta, se convierte en el primer marcador de progresión y de respuesta favorable al tratamiento. El declinar del FEV1 puede asociarse a múltiples variables, como son el sexo femenino, la presencia de crepitantes y sibilancias en la auscultación pulmonar, pérdida de peso según la edad, infección por *P.aeruginosa*, presencia de sinusitis, reagudizaciones que requieren tratamiento antibiótico IV, aumento de las enzimas hepáticas e insuficiencia pancreática<sup>13,14</sup>. Se han desarrollado técnicas con gas inerte, mucho

más precisas a la hora de detectar patología de la pequeña vía aérea, lo que supone una medida de gran valor clínico<sup>15</sup>.

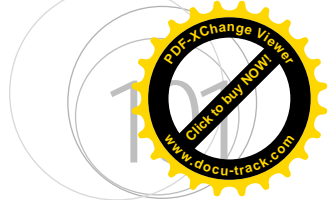
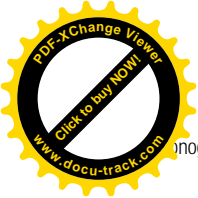
En las formas más avanzadas de la enfermedad, se asocia hipoxemia y alteraciones en el factor de transferencia del monóxido de carbono, causada por alteraciones del intercambio gaseoso, producido por un desequilibrio en la relación ventilación-perfusión, junto con aumento del espacio muerto fisiológico y del efecto *shunt*<sup>16</sup>.

La capacidad para el ejercicio ha demostrado ser un factor independiente de mortalidad en este grupo de pacientes. En los diferentes estudios llevados a cabo se ha visto una limitación al ejercicio al tiempo que progresa la enfermedad<sup>16</sup>. Se ha comprobado en la edad pediátrica que, si bien el óxido nítrico exhalado está incrementado, este parámetro no nos sirve para predecir una exacerbación ni para monitorizar la enfermedad pulmonar leve<sup>14,18</sup>.

## RADIOLOGÍA

Los hallazgos radiológicos van a ir dependiendo de la gravedad de la enfermedad. El cambio más precoz es la hiperinsuflación pulmonar, que es el sinónimo de obstrucción de las vías aéreas y atrapamiento aéreo. Con la edad o el empeoramiento pulmonar, se observa engrosamientos peribronquiales e impactos mucosos. La presencia de bronquiectasias, normalmente quísticas y en lóbulos superiores, se vislumbran desde pocos años de vida si la enfermedad está avanzando. Más adelante, se observan bullas subpleurales, e incluso, signos radiológicos de hipertensión pulmonar.

Se recomienda hacer radiografía de tórax una vez al año, en reagudizaciones graves o si sospechamos alguna complicación, y ante cualquier deterioro de la función pulmonar que no responda al tratamiento, ya que se ha visto que existe relación entre sus hallazgos y el estado de la enfermedad. Su evaluación se realiza en esta enfermedad con los sistemas de Bradsfield o de Crispin-Norman<sup>19</sup>.



La tomografía axial computarizada (TAC), especialmente la de alta resolución, permite visualizar las anomalías morfológicas en la FQ con más detenimiento, creándose para ello diversos sistemas de puntuación<sup>20,21</sup>, siendo el más usado el de Bahlla et al.<sup>21</sup>. Las correlaciones entre el TAC y las variables espirométricas son muy contradictorias. Algunos no las encuentran, mientras que otros observan relación entre ciertos parámetros y las imágenes de la radiografía de tórax y con el TAC, sobre todo, durante las reagudizaciones<sup>20,22,23</sup>. Esta prueba se recomienda previa al trasplante pulmonar y ante determinadas complicaciones, en las que se requiere ver con detalle ciertas alteraciones radiológicas.

La resonancia magnética nuclear no nos aporta mucho, salvo en la existencia o no de adenopatías hiliares y los vasos pulmonares. La gammagrafía pulmonar de ventilación es muy sensible para detectar áreas de hipoventilación, pero muy poco eficaz para el seguimiento de estos enfermos. Se usa para la evaluación pretrasplante.

## Complicaciones respiratorias no infecciosas

Las complicaciones respiratorias aumentan la morbilidad y mortalidad en pacientes con fibrosis quística (FQ), por ello la detección precoz y el tratamiento de las mismas es de gran importancia. Gracias al enfoque multidisciplinario y a los nuevos tratamientos de la enfermedad y sus complicaciones, se ha conseguido una notable mejoría en la supervivencia de estos pacientes. Vamos a explicar las más frecuentes.

### NEUMOTÓRAX

Es una complicación común en la FQ e influye negativamente en el pronóstico del paciente. Aumenta la mortalidad de los pacientes en los siguientes dos

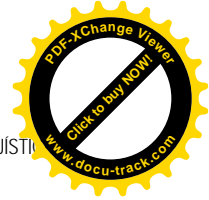
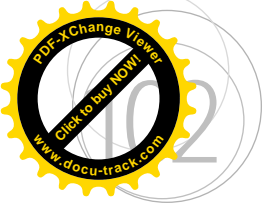
años de haberse presentado y empeora la función pulmonar respecto al año previo del neumotórax<sup>24</sup>. En conjunto, el 5-8% de todos los pacientes tendrán neumotórax en algún momento de su vida, elevándose este porcentaje al 16-20%, en los mayores de 18 años y no hay diferencia entre los sexos<sup>24</sup>.

Los factores de riesgo para que un paciente fibrótico quístico presente neumotórax son: la edad y gravedad de la obstrucción pulmonar (sobre todo, con FEV1 < 40%), infecciones por determinados gérmenes (*P. aeruginosa*, *B. cepacia* y *Aspergillus*), la existencia previa de aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA), la insuficiencia pancreática o hemoptisis masivas anteriores. Sin embargo, la detección de *S. aureus* en esputo podría ser un factor protector frente al neumotórax en estos pacientes<sup>24</sup>.

La clínica que presentan es muy similar a la de otros enfermos que cursan con esta complicación.

En cuanto al tratamiento, hay que tener en cuenta que se trata de un neumotórax espontáneo secundario y con gran tendencia a la recidiva, lo que implica que se deba adoptar una actitud intervencionista en casi todas las ocasiones. Sólo en los pacientes con neumotórax asintomático y menor del 20% del volumen del hemitórax afectado, se mantendrá una actitud conservadora manteniendo al paciente en reposo con oxigenoterapia y en observación 24 horas<sup>25</sup>.

Si el neumotórax es sintomático o mayor del 20% del hemitórax afectado, se colocará un tubo de drenaje torácico. Si el neumotórax persiste o recurre, se debe pensar en el tratamiento definitivo con pleurodesis. Según recomendaciones de los consensos, la mejor opción sería la pleurodesis quirúrgica, realizando una bullectomía<sup>25</sup>. La pleurodesis química se emplea menos en la actualidad por la creación de adherencias que dificultarían, posteriormente, el trasplante pulmonar si llegase a ser necesario. Algunos autores, dada la alta proporción de recurrencias de neumotórax en FQ (> 50%) les parece correcto



realizar pleurodesis, incluso, después del primer neumotórax<sup>25</sup>. Se usan tratamiento antimicrobiano adyuvante si existe infección respiratoria concomitante.

## ATELECTASIA

La atelectasia lobar o segmentaria puede afectar al 4-11% de los pacientes con FQ, siendo más frecuente en el lóbulo superior derecho. Puede producirse en cualquier momento de la enfermedad. Las causas pueden ser de dos tipos: por la presencia de tapones de moco intrabronquial con buena respuesta al tratamiento conservador o por enfermedad parenquimato-sa grave, en la que empeora el pronóstico del paciente.

El tratamiento convencional de la atelectasia se basa en la intensificación de la fisioterapia respiratoria y en la administración de antibióticos, broncodilatadores inhalados y, en ocasiones, corticoides sistémicos. Se puede asociar con DNasa humana recombinante o suero salino hipertónico en aerosol<sup>26</sup>.

En el caso de que las medidas conservadoras no fueran suficientes, el siguiente paso sería realizar una fibrobroncoscopia para aspirar las secreciones espesas o el tapón mucoso responsable. Esto no siempre da buenos resultados debido a la mala visualización y dificultosa movillización de los mismos, en estos casos se han obtenido buenos resultados con instilaciones "in situ" de Dnasa a través del fibrobroncoscopio<sup>26</sup>.

Con fracaso de las medidas anteriores y con una atelectasia de larga evolución que haya dado lugar a bronquiectasias importantes en el lóbulo afectado y con una función pulmonar aceptable, se valorará realizar lobectomía, teniendo en cuenta que el paciente puede ser un futuro candidato para el trasplante pulmonar.

## HEMOPTISIS

En la FQ es muy frecuente la aparición de hemoptisis que va, desde una manifestación leve, hasta tan grave que puede ser fatal para la vida del paciente. Esta se produce por la inflamación pulmonar crónica, que se asocia a tortuosidad de las arterias bronquiales y a fenómenos de angiogénesis. Este sangrado es especialmente frecuente en el transcurso de la infección respiratoria, aunque pueden contribuir otros factores, como: déficit de vitamina K, disfunción plaquetaria o trombocitopenia<sup>25,27</sup>. La hemoptisis masiva se asocia a mayor mortalidad en la FQ.

Aproximadamente, el 1% de los enfermos de FQ van a presentar un episodio de hemoptisis masiva al año. Afectará con más frecuencia a mayores de 16 años de edad, de raza caucásica y a los que presentan peor función pulmonar (FEV1 < 40). No hay diferencias significativas entre afectación según sexo del paciente. Se ha asociado también a las infecciones por *S. aureus*, *P. aeruginosa*, y *B. cepacia*, poliposis nasal, neumotórax, nutrición enteral y diabetes mellitus, pero no con la aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA)<sup>25</sup>.

En cuanto a la localización del sangrado, la auscultación puede ser útil; en la radiografía de tórax se pueden visualizar las imágenes causantes del sangrado (bronquiectasias infectadas...) o la zona de sangrado, siendo la TAC torácica mucho más fiable. La fibrobroncoscopia nos permite hallar el punto sangrante, incluso previamente a la embolización, aunque a veces ni siquiera se puede visualizar el árbol bronquial si el sangrado es masivo<sup>25</sup>.

En el tratamiento del paciente con FQ y hemoptisis se considerarán las medidas clásicas junto con tratamiento antibiótico (figura 1).

Se deben suspender la fisioterapia respiratoria y los fármacos (antibióticos, broncodilatadores, mucolíticos y corticoides) en aerosol ya que ambos aumentan la irritación de la mucosa bronquial. La mayoría de

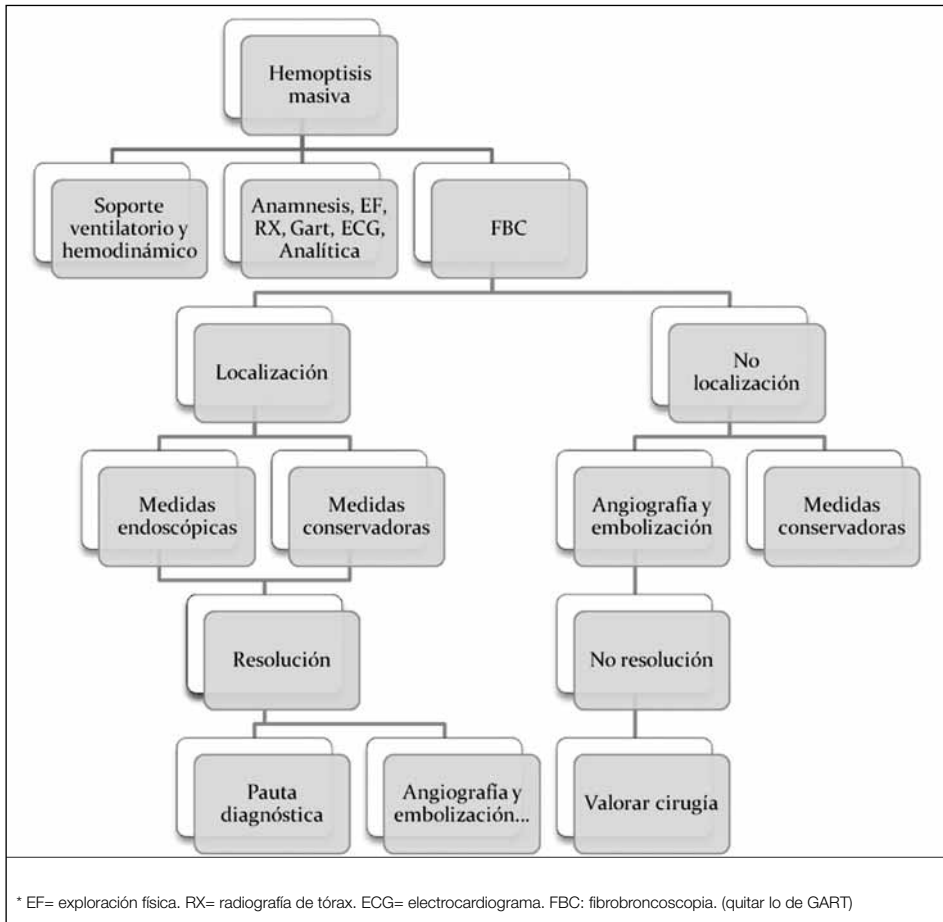


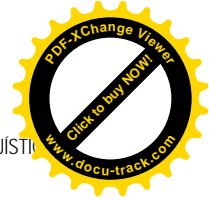
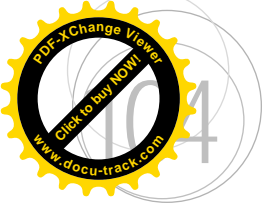
Figura 1. Algoritmo de tratamiento de hemoptisis

los pacientes dejarán de sangrar en menos de cuatro días. Si no es así, se considerará la embolización de las arterias sangrantes, siempre que se trate de hemoptisis persistente a pesar de otras opciones terapéuticas o que ponen en peligro la vida del paciente, hemoptisis no masivas pero recurrentes y hemoptisis masivas<sup>27</sup>. Las recurrencias tras la primera embolización son frecuentes y el tratamiento de las mismas será con nuevas embolizaciones (la eficacia de las reembolizaciones aumenta en los sucesivos intentos, siendo en la tercera de un 93%). En los casos excepcionales en los que las sucesivas embolizaciones

no hayan sido efectivas, se puede plantear la opción quirúrgica (lobectomía o segmentomía)<sup>25</sup>.

### ASPERGILOSIS BRONCOPULMONAR ALÉRGICA

La aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) es una eosinofilia pulmonar secundaria a una reacción de hipersensibilidad al *Aspergillus fumigatus*. Aunque el principal agente es el *A. fumigatus* también se han descrito con otras especies. Aunque el *A. fumigatus* coloniza al 57% de los pacientes con FQ, sólo una



parte de ellos desarrollarán ABPA. La prevalencia de ABPA en estos pacientes, oscila entre 1-15%. La edad de aparición es variable y se asocia con frecuencia a historia familiar de alergia o atopia (2-3% de asmáticos)<sup>28</sup>.

Las características clínicas de esta entidad son: asma habitualmente grave, infiltrados pulmonares recurrentes, tos, expectoración y eosinofilia<sup>29</sup>.

Dentro de los factores que se asocian a mayor prevalencia de la enfermedad están: la edad (pico en la adolescencia), la presencia de atopia y el deterioro de la función pulmonar. Según algunos autores los pacientes con ABPA están más frecuentemente colonizados por *P.aeruginosa*, *B. cepacia* y *S. maltophilia* y presentan con mayor frecuencia complicaciones como hemoptisis masiva, neumotórax y mal estado nutricional. Otros factores que se asocian a ABPA en pacientes con FQ son: el incremento del uso de antibióticos debido al aumento y gravedad de las infec-

ciones pulmonares bacterianas y algunas mutaciones del gen *CFTR* junto con HLA -DR2 y DR5 y menos con DR4, DR7 y HLA-DQ2<sup>28</sup>.

Los criterios diagnósticos de ABPA en FQ según la Conferencia Consenso de Fibrosis Quística se recogen en la tabla 2 y figura 2.

Las pruebas cutáneas continúan siendo una buena herramienta para establecer el diagnóstico de ABPA en FQ. Los valores séricos de IgE total son de gran importancia; sus niveles varían con la edad y se han sugerido como criterios diagnósticos varios puntos de corte > 500 UI/ml o incluso >1.000 UI/ml, utilizándose la respuesta de la IgE a esteroides como criterio diagnóstico. Dado que el diagnóstico de ABPA es complicado, es importante disponer de pruebas serológicas más específicas que ayudarán a confirmar la sospecha. Por esta razón, es importante señalar la importancia de los alérgenos recombinantes de *A. fumigatus*: la determinación de Asp f 1 y Asp f 3 es su-

**Tabla 2.- Criterios diagnósticos de la ABPA**

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE ABPA EN PACIENTES CON FQ

1. Deterioro clínico agudo-subagudo (tos, disnea, sibilancias, intolerancia al ejercicio, aumento de expectoración, deterioro funcional, asma inducida por el ejercicio) no atribuible a otras causas.
2. Concentración de IgE total sérica > 1.000 UI/ml (2.400 ng/ml) a menos que el paciente esté recibiendo corticoides sistémicos. (Si fuera así habría que reevaluarlo cuando el tratamiento hubiese finalizado).
3. Reacción cutánea inmediata frente a *Aspergillus* (prick test > 3 mm de diámetro siempre que el paciente no esté tomando antihistamínicos sistémicos) o presencia in vitro de anticuerpos IgE frente a *A. fumigatus*.
4. Precipitinas frente a *A. fumigatus* o presencia in vitro de IgG sérica específica frente a *A. fumigatus*.
5. Nuevas o recientes alteraciones radiológicas (infiltrados o impactaciones de moco) en radiografía de tórax o bronquiectasias en TAC que no se hayan resuelto con antibioterapia y fisioterapia.



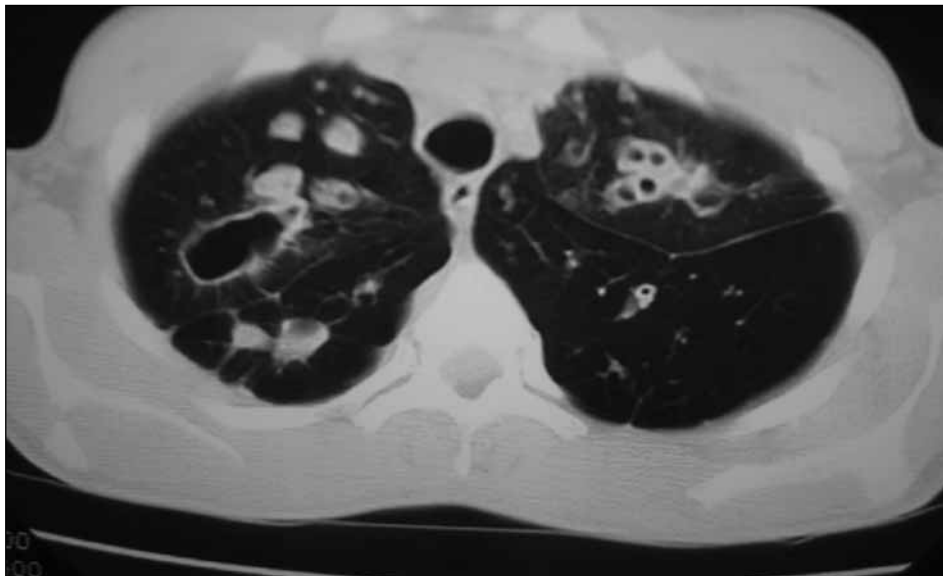


Figura 2. ASPERGILOSIS BRONCOPULMONAR ALÉRGICA en paciente con FQ

ficiente para demostrar la sensibilización en pacientes con/sin ABPA y mientras que las determinaciones Asp f 4 y Asp f 6 se produce exclusivamente en pacientes que tienen la enfermedad<sup>28,29</sup>.

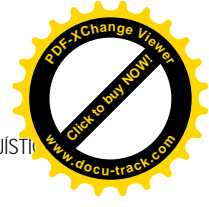
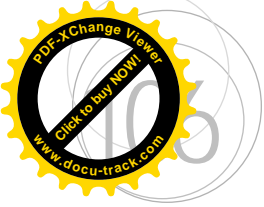
Los corticoides son la base del tratamiento de la inflamación y la actividad inmunológica<sup>28</sup>. Se recomienda que el tratamiento se inicie con una dosis de prednisona de 0,5-2 mg/kg/día (máximo 60 mg/día) durante 1-2 semanas, pasando después a la misma dosis pero en días alternos durante 1-2 semanas más, valorando la respuesta en función de la clínica, hallazgos radiológicos, exploración funcional y niveles séricos de IgE (al inicio de la terapia, con seguimiento durante los 3 primeros meses y cada 8 semanas durante los 6 siguientes meses del tratamiento). No existe evidencia para recomendar itraconazol como terapia inicial de la exacerbación de ABPA; se debe utilizar si no hay respuesta a los corticoides o aparece toxicidad de los mismos<sup>28,30</sup>.

## Complicaciones digestivas

El pronóstico del enfermo con FQ depende principalmente de la gravedad de la afectación pulmonar; sin embargo, el control de las manifestaciones digestivas es de gran importancia para evitar que la malnutrición favorezca la colonización bacteriana y el deterioro de la función pulmonar.

### AFECTACIÓN ESOFÁGICA

El *reflujo gastroesofágico* (RGE) en los pacientes con FQ tiene mayor incidencia que en el resto de la población, puede llegar hasta el 30% siendo más frecuente en lactantes menores de 6 meses de edad. Sin embargo, la *úlcera péptica* es poco frecuente. El tratamiento de estas dos complicaciones, es el habitual. Otras complicaciones son las varices esofágicas y las posibles neoplasias<sup>31</sup>.



## AFECTACIÓN INTESTINAL

El *ileo meconial* es otra de las manifestaciones más precoces de la FQ, afecta al 15-20% de los recién nacidos con esta enfermedad. Se ha identificado un locus asociado al ileo meconial en el cromosoma 19 que podría explicar el que sólo ocurra en una pequeña proporción de pacientes con FQ. En todo recién nacido, la presencia de esta entidad obliga a descartar una FQ. El tratamiento va a depender de la gravedad, y varía desde la utilización de enemas de gastrografin (tanto diagnóstico como terapéutico) hasta la cirugía en casos de ileo meconial complicado.

El *Síndrome de obstrucción de intestino distal* (SOID) es casi exclusiva de la insuficiencia pancreática. Su prevalencia es variable en función de la edad, siendo más frecuente en adultos (10-47%). Predomina en el sexo masculino. El diagnóstico se basa principalmente en la clínica, exploración (masa palpable en fosa iliaca derecha) y en las técnicas de imagen. Los puntos clave del tratamiento son: uso de soluciones de lavado con polietilenglicol por boca o sonda nasogástrica, la corrección de las alteraciones hidroelectrolíticas que pueda haber asociadas y la regulación de la dosis de enzimas pancreáticas una vez reiniciada la alimentación oral. Si con estas medidas conservadoras no se restablece el tránsito o el paciente está en situación crítica, puede ser necesario el tratamiento quirúrgico. Para la prevención hay que optimizar las dosis de suplementos pancreáticos (tanto el exceso, como el defecto, o como los cambios bruscos e intensos de dosificación) y regularizar el hábito intestinal, valorando la utilización de acetilcisteína a dosis bajas de soluciones de lavado de mantenimiento con episodios recidivantes.

El *estreñimiento* es menos frecuente que SOID. Esta complicación se relaciona con un mal tratamiento enzimático, con una ingesta escasa de fibra o alimentos que la contengan.

La *colonopatía fibrosante* se asocia a la sobredosificación de enzimas pancreáticos y, más concretamente, con la cubierta entérica de las mismas. Su tratamiento se basaría en la resección quirúrgica del segmento de colon afecto<sup>32</sup>.

## Afectación pancreática

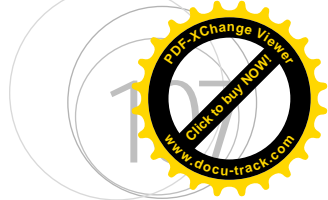
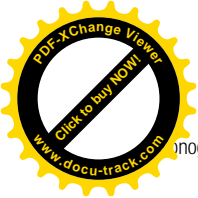
La alteración digestiva más importante de estos pacientes depende fundamentalmente de la función pancreática. El daño a nivel de los acinos pancreáticos se produce, en el primer año de vida, en el 85 % de los fibróticos quísticos. La afectación pancreática se correlaciona con el genotipo, cosa que no pasa con la afectación pulmonar, especialmente con la F508del<sup>31</sup>.

Las manifestaciones clínicas de la insuficiencia pancreática son las típicas de una mal digestión: deposiciones abundantes, fétidas y pastosas, pálidas por la esteatorrea, disminución de peso, distensión abdominal, malnutrición e hipovitaminosis (vitaminas liposolubles).

Los métodos para el estudio de la función pancreática más empleados son el estudio de la eliminación de grasa mediante el método de Van de Kamer o mediante la absorción en el infrarrojo cercano (FENIR) y la determinación de enzimas en heces<sup>33</sup>. Las técnicas de imagen (ecografía digestiva, TAC o resonancia magnética) muestran los cambios habituales en los pacientes con insuficiencia pancreática.

El tratamiento de las manifestaciones pancreáticas se basa en la administración de enzimas pancreáticas. Además, todos estos pacientes reciben también suplementación con vitaminas hidrosolubles.

La *pancreatitis* aguda también puede ser considerada una posible complicación de los pacientes con FQ, con una frecuencia del 0,5%. Se puede producir tanto en pacientes con insuficiencia pancreática como en los que presentan suficiencia, aunque, tanto los episodios de pancreatitis aguda como la aparición de quistes pancreáticos, tienen mayor prevalencia en los últimos<sup>34</sup>.



## Afectación hepatobiliar

El tratamiento de la afectación hepática ha cobrado mayor importancia al aumentar la supervivencia de estos pacientes<sup>35</sup>. El fármaco que se emplea habitualmente es el ácido ursodeoxicólico, que tiene efectos beneficiosos porque reemplaza los ácidos biliares hidrofóbicos retenidos en los cuadros colestáticos y también tiene un efecto citoprotector directo, ya que estimula la secreción de Cl<sup>-</sup> a través de canales dependientes de Ca<sup>2+</sup>.

## Diabetes mellitus

Es importante realizar el diagnóstico precoz de la intolerancia a hidratos de carbono, ya que ésta se asocia a peor estado nutricional y a peor función pulmonar. La prevalencia es 100 veces mayor en pacientes con FQ que en la población general y el índice aumenta con la edad. La edad media de aparición está entre los 18 y los 21 años<sup>36</sup>.

## Deshidratación

La disfunción del CFTR hace que los pacientes con FQ tengan unas pérdidas hidroelectrolíticas aumentadas por esta vía, lo que les somete a un riesgo especial en situaciones ambientales extremas (calor o ejercicio físico intenso) y en las épocas de su vida con mayor riesgo de deshidratación, como la lactancia.

## Osteoporosis

La osteoporosis en FQ puede estar favorecida por distintos factores: uso de glucocorticoides, bajo índice de masa corporal, disminución de la vitamina liposoluble D, deterioro de la función respiratoria. La mayoría de ellos presentan osteopenia, pero sólo un 9% desarrollan osteoporosis.

## Artropatía

La *artritis* es una complicación rara pero produce gran morbilidad. El 30% de los pacientes van a tener síntomas inespecíficos y sólo 2-8% tendrán una verda-

dera artritis. La *osteoartropatía hipertrófica* es la segunda complicación articular más frecuente después de la artritis. La edad media de comienzo suele ser los 20 años. Se presenta con más frecuencia en pacientes con afectación pulmonar grave y puede exacerbarse con las infecciones respiratorias<sup>37</sup>.

## Infertilidad

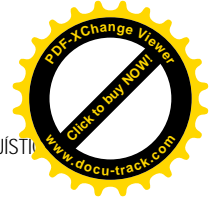
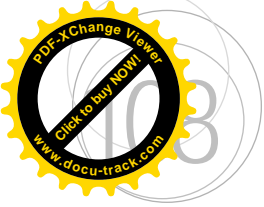
**HOMBRE:** la infertilidad del hombre con FQ es casi universal, y ocurre sobre un 95 % de los varones fibroticos. Se debe a las alteraciones morfológicas en las estructuras derivadas del conducto de Wolff, vasos deferentes, vesícula seminal y epididimo, produciéndose azoospermia obstructiva. Los varones que deseen tener hijos pueden recurrir a técnicas de fertilización in vitro o inseminación artificial.

**MUJER:** en el caso de la mujer, la infertilidad no es tan acusada como en el varón con FQ, pero también existen distintas alteraciones, como la deshidratación del moco cervical. Con frecuencia, estas mujeres presentan alteraciones menstruales, relacionadas con la peor función pulmonar.

**EMBARAZO:** los cambios fisiológicos que se producen durante el embarazo, asociados a las complicaciones propias de la enfermedad, como una función pulmonar alterada, desnutrición y diabetes, aumentan la incidencia de abortos y muerte perinatal, y la morbimortalidad de la paciente. Aquellas mujeres con FQ y con una función pulmonar aceptable no presentarían mayor riesgo en el embarazo que la población normal<sup>38</sup>.

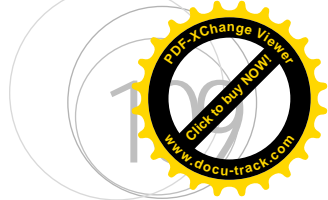
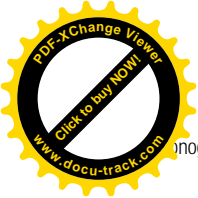
## Aspectos psicosociales

Se ha descrito depresión, ansiedad y deficiente funcionamiento social por los múltiples ingresos por reagudizaciones, afectando al ámbito familiar, escolar, laboral y a las relaciones sociales. Sorprendentemente se ha encontrado una relación inversa entre el índice de masa corporal y los niveles de ansiedad, aunque se incrementa al empeorar la función pulmonar. Cuanto mejor sea el soporte social, menor será el estrés, por lo que se valora el apoyo social para una mejor función psicosocial.

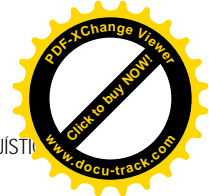
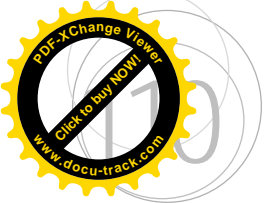


## Bibliografía

1. Kulich M, Rosenfeld M, Goss CH, Wilmott R. Improved survival among patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2003;142:631-6.
2. Guggino WB. Cystic fibrosis salt/fluid controversy: in the thick of it. *Nat Med* 2001;7:888-9
3. Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B, Simon RH. Cystic fibrosis adult care: consensus conference report. *Chest* 2004;125:S1
4. Wine JJ. The genesis of cystic fibrosis lung disease. *J Clin Invest* 1999;103:309-12.
5. Davis PB, Drumm M, Konstan W. Cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1229-56.
6. Gilljam M, Ellis L, Corey M, Zielenski J, Durie P, Tullis DE. Clinical manifestation of cystic fibrosis among patients with diagnosis in adulthood. *Chest* 2004;126:1215-24
7. Cystic Fibrosis foundation Patient Registry. 2001 Annual data report to the center directors. Bethesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation; 2002.
8. Weidmann A, Webb AK, Dodd ME, Jones AM. Successful treatment of cepacia syndrome with combination nebulised and intravenous antibiotic therapy. *J Cyst Fibros* 2008;18 (pendiente de publicación).
9. Girón RM, Domingo D, Buendía B, Ruiz-Velasco LM, Ancochea J. Nontuberculous mycobacteria in patients with cystic fibrosis. *Arch Bronconeumol* 2005;41:560-5.
10. Corey M, Edwards L, Levison H, Knowles M. Longitudinal analysis of pulmonary function decline in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1997;131:809-14.
11. Emerson J, Rosenfeld M, McNamara S, Ramsey B, Gibson RL. *Pseudomonas aeruginosa* and others predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2002;34:91-100.
12. Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1992;326:1187-91.
13. Steinkamp G, Wiedemann B. Relationship between nutritional status and lung function in cystic fibrosis: cross sectional and longitudinal analyses from the German CF quality assurance (CFQA) project. *Thorax* 2002;57:596-601.



14. Kostan MW, Morgan WJ, Butter SM, Pasta DJ, Craib ML, Silva SJ, et al. Risk factors for rate of declining forced expiratory volume in one second in children and adolescent with cystic fibrosis. *J Pediatr* 151:134-9.
15. Gustafsson PM, Aurora P, Lindblad A. Evaluation of ventilation maldistribution as an early indicator of lung disease in children with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2003;22:972-9.
16. Frangolias DD, Holloway CL, Vedal S, Wilcox PG. Role of exercise and lung function in predicting work status in cystic fibrosis. *Am J Respi Crit Care Med* 2003;167:150-7.
18. Horak F Jr, Muller A, Singer F, Stramb A, Höller B, Helbich TH, et al. Longitudinal monitoring of pediatric cystic fibrosis lung disease using nitrite in exhaled breath condensate. *Pediatr Pulmonol* 2007;42:1198-206.
19. Gutierrez V, Oliveira MJ, Girón RM, Rodríguez-Salvanés F, Caballero P. Fibrosis quística del adulto: acuerdos inter e intraobservador para las escalas de puntuación de Brasfield y Crispin-Norman en las radiografías de tórax y relación con los datos clínicos y espirométricos. *Arch Bronconeumol* 2005;41:553-9
20. Brody AS, Klein JS, Molina PL, Quan J, Bean JA, Wilmott RW. High-resolution computed tomography in young patients with cystic fibrosis: distribution of abnormalities and correlation with pulmonary function test. *J Pediatr* 2004;145:32-8.
21. Bhalla M, Turcios A, Aponte V, Jenkins M, Leitman BS, McCauley DI, et al. Cystic fibrosis. Scoring system with thin-section CT. *Radiology* 1991; 179:783-8.
22. Cademartiri F, Luccichenti G, Palumbo AA, Maffei E, Pisi G, Zampatori M, et al. Predictive value of chest CT in patient with cystic fibrosis: a single-center 10-year experience. *AJR* 2008;190:1475-80
23. de Jong PA, Lindblood A, Rubin L, Hop WC, de Jongste JC, Berink M, et al. Progression of lung disease on computed tomography and pulmonary function test in children and adults with cystic fibrosis. *Thorax* 2006;61:80-5
24. Patrick A, Flume, Charlie Strange, Xiaobu Ye, Ebeling M, Husley T, Clarck LL. Pneumothorax in cystic fibrosis. *Chest* 2005;128:720-8.
25. Prados C, Máiz L, Antelo C, Baranda F, Blázquez J, Borro JM, et al. Fibrosis quística: consenso sobre el tratamiento del neumotórax y de la hemoptisis masiva y sobre las indicaciones de trasplante pulmonar. *Arch Bronconeumol* 2000;36:411-6.
26. Slattery DM, Waltz DA, Dehnam B, O'Mahony M, Grealley P. Bronchoscopically administered recombinant human Dnase for lobar atelectasis in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2001;31:383-8.



27. Schidlow DV, Taissing LM, Knowles MR. CF foundation consensus conference report on pulmonary complications of cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1993;15:187-98.
28. Stevens DA, Moss RB, Kurup VP, Knutsen AP, Greenberger P, Judson MA, et al. Participants in the cystic fibrosis foundation consensus conference. Allergy bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. Cystic fibrosis foundation consensus conference. *Clin Infect Dis* 2003;37(Suppl 3):S225-64.
29. Skov M, Koch C, Reimert CM, Poulsen LK. Diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) in cystic fibrosis. *Allergy* 2000;55: 50-8.
30. Mastella G, Rainisio M, Harms HK, Hodson ME, Koch C, Navarro J et al. Allergy bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. An European epidemiological study. Epidemiologic registry of cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2000;16:464-71.
31. Park RW, Grand RJ. Gastrointestinal manifestations in cystic fibrosis: a review. *Gastroenterology* 1981;81:1143-61.
32. Dicken BJ, Ziegler MM. Surgical management of pulmonary and gastrointestinal complications in children with cystic fibrosis. *Curr Opin Pediatr* 2006;18:321-9.
33. Walkowiak J, Nousia-Arvanitakis S, Henker J, Radke M, Dalvåg A, Sköld B, et al. Indirect pancreatic function tests in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:107-14.
34. Wolkowiak J, Lisowska A, Blaszczynski M. The changing face of the exocrine pancreas in cystic fibrosis: pancreatic sufficiency, pancreatitis and genotype. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20: 157-60.
35. Colombo C, Russo MC, Zazzeron L, Romano C. Liver disease in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43:S49-S55.
36. Tofé S, Moreno JC, Máz L, Alonso M, Escobar H, Barrio E. Insulin-secretion abnormalities and clinical deterioration related to impaired glucose tolerance in cystic fibrosis. *Eur J Endocrinol* 2005;152:241-7.
37. Botton E, Saraux A, Laselve H, Josusse S, Le Goff P. Musculoskeletal manifestations in cystic fibrosis. *Joint Bone Spine* 2003;70:327- 35.
38. Gilljam M, Antoniou M, Shin J, Dupuis A, Corey M, Tullis DE. Pregnancy in cystic fibrosis: fetal and maternal outcome. *Chest* 2000;118:85-91.