

# 24

## FIBROSIS QUÍSTICA

Isabel Muñoz Castillo, Virginia Henares López y M.ª de los Ángeles Rosado Souviron

<b>Introducción</b>	<b>493</b>	<b>Tratamiento</b>	<b>498</b>
<b>Marco legal</b>	<b>494</b>	Manejo de la afectación respiratoria	498
<b>Fisiopatología, manifestaciones clínicas y complicaciones</b>	<b>494</b>	Manejo de la afectación gastrointestinal	500
Manifestaciones clínicas del aparato respiratorio	494	Nuevas opciones terapéuticas	501
Manifestaciones clínicas del aparato digestivo	495	<b>Aspectos nutricionales</b>	<b>501</b>
<b>Diagnóstico y exámenes complementarios</b>	<b>496</b>	Recomendaciones dietéticas	502
Test del sudor	496	Nutrición artificial	505
Mutaciones	496	Fármacos relacionados	506
Diferencia potencial nasal	497	<b>Aspectos prácticos de la atención farmacéutica</b>	<b>506</b>
Otras pruebas/determinaciones auxiliares	497	Antibióticos intravenosos	507
Cribado prenatal y neonatal	497	Aerosolterapia	507
<b>Seguimiento</b>	<b>497</b>	Suero salino hipertónico inhalado	507
		Atención farmacéutica en aspectos nutricionales	507
		<b>Bibliografía</b>	<b>510</b>

### INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística (FQ) o mucoviscidosis es una enfermedad metabólica hereditaria con el rasgo genético autosómico recesivo. Se produce como consecuencia de mutaciones en el gen que codifica la proteína CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*), lo que da lugar a un defecto en el transporte de iones cloro, que provoca que los pacientes tengan un sudor característicamente salado. Como curiosidad y relacionado con esto, antiguamente, en determinadas regiones del centro y norte de Europa, existía el dicho: "pobre niño aquel al que al besarle su frente sabe a sal, un embrujo pesa sobre él y no tardará en morir".

Asimismo, dicha mutación conduce a una deshidratación de las secreciones del tracto respiratorio, pancreáticas, hepáticas, intestinales y genitourinarias, que aumentan su viscosidad. Como consecuencia de estas alteraciones las principales manifestaciones clínicas se producen a nivel respiratorio y gastrointestinal.

La mayor prevalencia se da en la raza caucásica. La proporción es de 1:3.000 caucásicos,

1:9.200 hispanos, 1:10.900 nativos americanos, 1:15.000 afroamericanos y 1:30.000 estadounidenses de origen asiático (1). En España se estima una frecuencia que oscila entre 1:2.810 y 1:3.743 recién nacidos (2).

La frecuencia de individuos portadores en la población general oscila entre 1/25 y 1/30 y el riesgo de recurrencia en cada gestación es del 25% en mujeres homocigotas (3).

Aunque durante mucho tiempo se consideró una enfermedad exclusivamente pediátrica, actualmente se ve que su presentación se puede dar en cualquier estadio, desde el nivel prenatal hasta edades avanzadas, y las complejidades del manejo abarcan la mayoría de los sistemas orgánicos. Por tanto, los pacientes deben controlarse preferentemente en unidades especializadas integradas por equipos multidisciplinares y con protocolos específicos de seguimiento clínico.

Los avances en el tratamiento en las últimas décadas han mejorado la supervivencia y el pronóstico de estos pacientes a más de

36 años (4) e incluso se estima que muchos sobrevivirán, alcanzando en algunos casos los 50 años o más (2).

### **MARCO LEGAL**

Los servicios de farmacia han ido asumiendo las dispensaciones a pacientes ambulatorios en los últimos años, actividad que en poco tiempo ha sufrido un gran incremento.

El Sistema Nacional de Salud y las comunidades autónomas, con competencias transferidas en materia sanitaria, han ido emitiendo disposiciones en relación con la dispensación de medicamentos en los hospitales.

Así, el Servicio Andaluz de Salud, dadas las características especiales referentes al tratamiento de estos pacientes y siendo necesarios unos especiales vigilancia, supervisión y control por parte de un equipo multidisciplinar, a través de la Circular 20/1988, de 19 de julio, estableció que los Servicios de Farmacia se encargarían de la dispensación de los productos terapéuticos que estos pacientes necesitan durante la totalidad del proceso de tratamiento, de acuerdo con las indicaciones clínicas del médico responsable.

Otra disposición posterior referente a la dispensación hospitalaria a pacientes con esta patología es la Circular 8/1991, del Insalud, de 23 de abril, donde se adjudicó a los Servicios de Farmacia Hospitalaria la dispensación de medicamentos a los pacientes hemofílicos con marcadores de VIH positivos y a los pacientes de FQ.

Por ello, actualmente en los Servicios de Farmacia hospitalarios se dispensa la totalidad de medicamentos que necesitan estos pacientes.

### **FISIOPATOLOGÍA, MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y COMPLICACIONES**

La enfermedad la causan mutaciones de un único gen localizado en el brazo largo del cromosoma 7 que fue identificado en 1989 y codifica la proteína CFTR, formada por 1.480 ami-

noácidos. La función reducida o ausente de esta proteína ocasiona una alteración del transporte de sodio y cloro en las células secretoras epiteliales, dando lugar a la producción de un moco anómalo y espeso en todos los órganos, especialmente en los pulmones (causa más frecuente de morbimortalidad a consecuencia de las infecciones respiratorias), pero también en páncreas, intestino, hígado, glándulas sudoríparas y conductos deferentes en los varones, interfiriendo en su funcionamiento.

Se han identificado hasta el momento unas 1.600 mutaciones de dicho gen, entre las que destaca una mucho más prevalente que el resto, ya que está presente en casi el 75% de todos los pacientes a nivel mundial (alrededor del 70% en las poblaciones de origen europeo y aproximadamente un 53% en España) (3). Se le llama "Delta F.508" porque se expresa por la pérdida del aminoácido fenilalanina en la posición 508 (5).

En cuanto a la frecuencia de aparición de mutaciones más predominantes, España posee una de las poblaciones con la heterogeneidad más elevada, mostrando claras diferencias entre el sur, el norte y el área mediterránea (3).

### **Manifestaciones clínicas del aparato respiratorio**

Al nacer los pacientes con FQ presentan los pulmones histológicamente normales pero es frecuente que en algunos ya en los primeros meses de vida aparezcan tos seca y dificultad respiratoria, consideradas como bronquitis recidivantes o bronquiolitis.

En la edad preescolar o escolar se presentan infecciones respiratorias recurrentes y tos crónica productiva con expectoración purulenta o con asma bronquial y más tarde aparecen neumonías de repetición o bronquitis crónica progresiva con bronquiectasias que van evolucionando a una insuficiencia respiratoria (6).

La sobreinfección pulmonar es una constante en la trayectoria de la FQ y presenta una clara distribución de los gérmenes según la edad. Al

principio es más frecuente la presencia de *Haemophilus influenzae* y *Staphylococcus aureus*, mientras que más tarde prácticamente todos los pacientes presentan colonización por *Pseudomonas aeruginosa*, lo que les lleva a un deterioro progresivo e irreversible de la función pulmonar. Se ha comprobado que en estos pacientes existe mayor adherencia de *P. aeruginosa* a las células epiteliales del pulmón, ya que producen una matriz (alginato) que les facilita formar colonias y al mismo tiempo actúa como barrera que impide a los antibióticos alcanzar concentraciones adecuadas.

Las principales complicaciones que se presentan a nivel respiratorio son:

- Neumotórax: presenta una incidencia en estos pacientes del 3 al 19% (6), resulta más frecuente en adultos y es generalmente un signo de mal pronóstico.
- Hemoptisis: la leve o esputo hemoptoico (< 30 ml/día) es rara en niños pequeños pero común en adolescentes; suele ir asociada a exacerbaciones pulmonares y se controla con el tratamiento de la infección respiratoria subyacente. La hemoptisis masiva (240-300 ml en 24 horas) se asocia a una mortalidad del 50-85% pero su frecuencia resulta mucho menor (el 1% de los enfermos puede presentar un episodio al año) (6).
- Atelectasias: se presenta en el 5-10% de los pacientes, pero es más frecuente en adultos (6).
- Aspergilosis broncopulmonar alérgica: aparece en el 2-8% de los pacientes (más desde los 6 años). Sucede por respuesta inmune contra antígenos de *A. fumigatus*, colonizador del árbol bronquial, lo que causa sibilancias, disnea, infiltrados pulmonares, bronquiectasias y fibrosis (7).

#### Manifestaciones clínicas del aparato digestivo

En la FQ se ven alteradas las funciones principales de digestión, absorción y motilidad, ya

que afecta a todos los órganos abdominales con función secretora.

#### A NIVEL PANCREÁTICO

##### INSUFICIENCIA PANCREÁTICA EXOCRINA

Presente en el 85-90% de los pacientes con FQ de raza blanca (sólo un 14% en los diagnosticados en la edad adulta) (8), se manifiesta con abundantes deposiciones de olor fétido y aspecto aceitoso por su alto contenido graso. Aparece también déficit de vitaminas liposolubles y a veces prolapso rectal.

##### INSUFICIENCIA PANCREÁTICA ENDOCRINA

Suele ser una manifestación más tardía y se da principalmente asociada con la insuficiencia exocrina, sobre todo en los casos de portadores de mutaciones más graves. La diabetes mellitus que aparece en estos pacientes no se puede clasificar en ninguno de los tipos clásicos, 1 o 2, sino que se suele denominar "diabetes mellitus relacionada con la FQ". Raramente conduce a cetoacidosis, por lo que suele ser asintomática en una proporción importante de los casos en el momento del diagnóstico (8).

#### A NIVEL HEPATOBILIAR

La patología más frecuente es la cirrosis biliar focal, presente en un tercio de los pacientes y cuya incidencia se incrementa en la niñez tardía hasta la adolescencia; aparece raramente tras los 18 años (9).

#### OTRAS ALTERACIONES DIGESTIVAS

Aproximadamente el 10% de los pacientes nace con íleo meconial, obstrucción intestinal secundaria al espesamiento del meconio en el íleon terminal y que se considera signo patognomónico de FQ (10).

También se da una prevalencia aumentada de reflujo gastroesofágico, pirosis, dispepsia y en niños mayores o adolescentes una elevada incidencia de esofagitis grave.

Las principales complicaciones que se presentan a nivel digestivo son:

- Pancreatitis: suele ser relativamente frecuente en pacientes suficientes pancreáticos (10%) (10) pero rara en aquellos con insuficiencia pancreática.
- Colonopatía fibrosante: se asocia normalmente a una ingesta excesiva de enzimas pancreáticas, aunque los laxantes también pueden suponer un factor de riesgo. Se presenta como una obstrucción intestinal que puede asociarse a diarrea sanguinolenta o a ascitis quillosa (11).
- Enfermedad hepática: su incidencia aumenta desde la niñez tardía hasta la adolescencia. Puede aparecer colestasis neonatal (suele ser un signo precoz de FQ), esteatosis hepática (67% de los pacientes) (8), cirrosis y a nivel biliar microlitiasis, dilatación vesicular, coledoclitiasis y colangiocarcinoma (11).

## DIAGNÓSTICO Y EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

Según una revisión del Grupo de Trabajo de Fibrosis Quística de la Sociedad Española de Neumología Pediátrica (7) en 2009 basada en el consenso europeo de FQ (12) de 2006, se debe distinguir entre FQ "clásica" y "no clásica o atípica"; además, establece su diagnóstico cuando se dan las siguientes situaciones:

1. Uno o más rasgos fenotípicos característicos (4):
  - Enfermedad sinopulmonar crónica (colonización de patógenos típicos de FQ, tos crónica con esputo, alteraciones persistentes en placas de tórax, obstrucción de las vías aéreas y dedos en palillo de tambor).
  - Alteraciones gastrointestinales y nutricionales.
  - Síndromes de pérdida de sal.
  - Alteraciones genitales en varones (azoospermia obstructiva).
2. Historia familiar de la enfermedad (hermano con FQ confirmada).

3. Cribado neonatal positivo.

Además, deben mostrar evidencia de disfunción de CFTR mediante:

- a) Concentración de cloro en el sudor (elevada en dos o más ocasiones en la "FQ clásica" o resultado *borderline* en la "no clásica").
- b) Identificación de dos mutaciones causantes de la enfermedad (no clásica).
- c) Diferencia de potencial nasal anormal (no clásica).

### Test del sudor

La determinación cuantitativa de electrolitos en la secreción sudoral, en concreto de cloruro por ser el electrolito principalmente afectado, continúa siendo la prueba de laboratorio más importante para confirmar o descartar la sospecha clínica de la enfermedad (4):

- Test cuantitativo de iontoforesis con pilocarpina (QPIT): actualmente es la única prueba aceptada para confirmar el diagnóstico. Consiste en la administración transdérmica de pilocarpina para estimular la secreción de las glándulas sudoríparas, seguido de la recogida y cuantificación del sudor (7).
- Otros métodos: destacan los colorimétricos, la potenciometría indirecta o la medida de la conductividad eléctrica del sudor, aunque no están adecuadamente validados para análisis de muestras del sudor (7).

### Mutaciones

Constituyen el complemento necesario al test del sudor. Existen *kits* comerciales que utilizan los laboratorios de diagnóstico molecular mediante los que se realiza un análisis de las mutaciones más frecuentes (6).

Se suele realizar a pacientes con resultados en el test del sudor intermedio o positivo (1). El análisis del ADN puede confirmar el diagnóstico si se encuentran dos mutaciones pero no

excluirlo. Este análisis también puede usarse para la detección de portadores de la enfermedad.

#### Diferencia de potencial nasal

En estos pacientes la diferencia de potencial nasal está elevada más del doble que en la persona sana (un valor inferior a  $-40$  mV se considera patológico). Para la determinación se suele emplear amilorida, isoprenalina o fenoterol (13).

Este método está restringido a pacientes en los que existen dificultades diagnósticas en la prueba del sudor y/o en el estudio genético.

#### Otras pruebas/determinaciones auxiliares

##### FUNCIÓN PANCREÁTICA EXOCRINA

Se suele determinar las grasas y el nitrógeno en las heces (de 72 horas) junto con la estimación concomitante de la ingesta. También se realiza la determinación en las heces de quimiotripsina y elastasa (9). Estas pruebas se hacen normalmente con menos frecuencia por ser incómodas, por el tiempo y por el coste que implican.

##### TEST DE FUNCIÓN PULMONAR

Sobre patógenos relacionados con la FQ se realizan lavado broncoalveolar, test de discinesia ciliar y determinación de inmunodeficiencia a (1).

#### Cribado prenatal y neonatal

##### PRENATAL

El objetivo es identificar a parejas en riesgo de tener hijos con FQ. El resultado del cribado puede utilizarse para prevenir el nacimiento de un niño afectado o para mejorar el pronóstico en caso del nacimiento (14).

##### NEONATAL

Se sabe que el diagnóstico precoz de FQ mejora su pronóstico. La primera prueba que se realiza en la mayoría de los programas de cribado neonatal es la determinación de tripsina inmunorreactiva (TIR) (elevada en recién nacidos con FQ), empleando una muestra de sangre del

talón (7). Debido a que estas concentraciones pueden ser elevadas también en niños sanos, se hace también un análisis genético de las mutaciones más frecuentes en la población de la que procede el individuo (12).

Otros marcadores bioquímicos que se pueden utilizar en el cribado son albúmina meconial, prueba del sudor y determinación de enzimas en el líquido amniótico (actualmente ha sido desplazada por los diagnósticos genéticos) (2).

#### SEGUIMIENTO

La periodicidad recomendada en las visitas de seguimiento es de 1 vez/mes en el primer año de vida, posteriormente c/2 meses y en los pacientes mayores de 6 años y estables c/3 meses. Debe basarse en:

- Clínica: se han de analizar signos o síntomas indicadores de exacerbación pulmonar, así como de insuficiencia respiratoria (tiraje, tórax abombado, cianosis, cifosis y acropaquia o dedos en palillo de tambor), malabsorción, déficit nutricional y cumplimiento farmacológico (7). Existen métodos para valorar la evolución clínica y funcional de estos pacientes.
- Pruebas de imagen: la más empleada es la radiografía de tórax, aunque la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) pone de manifiesto cambios radiológicos más precozmente y con mayor precisión (7). Se aconseja su realización en cuanto se diagnostique al paciente y posteriormente cada 6 meses-1 año o ante la sospecha de una exacerbación infecciosa (11).
- Microbiología: debe realizarse en cada visita y en las reagudizaciones respiratorias mediante cultivo de esputo. En los pacientes incapaces de expectorar se practica un frotis faríngeo con tos inducida, aspirado nasofaríngeo o esputo inducido (7).
- Función pulmonar y gases sanguíneos: se realiza un estudio funcional respiratorio o

espirometría en cada consulta en los pacientes mayores de 6 años (11). Existe una clara relación entre el volumen espiratorio forzado en 1 segundo ( $FEV_1$ ) y la clínica, progresión y mortalidad de la enfermedad. Al ir avanzando la enfermedad disminuye la presión arterial de oxígeno y aumenta la de dióxido de carbono, por lo que hay que medir la saturación arterial de oxígeno en reposo y, si es necesario, durante el ejercicio (7).

- Estado nutricional: se debe llevar a cabo un seguimiento detallado de la dieta habitual, anualmente en los pacientes estables y siempre que se dé pérdida de peso, fracaso del crecimiento o empeoramiento clínico.

### TRATAMIENTO

Dado que la FQ es una enfermedad multisistémica, se debe contemplar su tratamiento de una forma integral con objeto de mejorar la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes. Actualmente se aconseja que se traten en unidades especializadas, con equipos multidisciplinarios formados por profesionales entrenados en el diagnóstico y seguimiento de esta patología.

El tratamiento se ha de instaurar lo más precozmente posible y se ha de hacer un seguimiento adecuado del paciente y de su sintomatología.

#### Manejo de la afectación respiratoria

##### ANTIBIÓTICOS

El tratamiento antibiótico constituye un elemento esencial, aunque por las características de estos pacientes en la mayoría de los casos sólo se consigue controlar el crecimiento de los gérmenes, pero no erradicarlos (5, 7).

Durante el seguimiento resulta fundamental hacer cultivos de esputo para identificar el microorganismo y seleccionar el antibiótico adecuado que, posteriormente y dependiendo de la situación clínica del paciente, se administrará por vía oral, inhalada o intravenosa.

Dado que los pacientes de FQ presentan una farmacocinética diferente, principalmente con los aminoglucósidos y los  $\beta$ -lactámicos, se deben utilizar dosis más altas de ellos y hacer seguimiento de sus niveles plasmáticos para evitar problemas de ototoxicidad o neurotoxicidad.

Ya se ha comentado que en las etapas iniciales de la enfermedad los microorganismos mayormente implicados son *S. aureus* o *H. influenzae*. Actualmente en la mayoría de los centros se tratan sólo las exacerbaciones agudas y según antibiograma.

Posteriormente, casi todos los pacientes presentan colonización por *P. aeruginosa*. Debido al papel fundamental de este patógeno en la FQ, se distingue en su tratamiento la siguiente pauta:

- Actitud ante la colonización en la fase inicial:
  - En cuanto se detecta una colonización por *P. aeruginosa*, aunque no vaya acompañada de sintomatología, se recomienda iniciar tratamiento con ciprofloxacino (15-20 mg/kg/12 horas v.o.) durante 3 semanas más un antibiótico vía inhalada (tobramicina o colistina).
  - Si pasado 1 mes el cultivo sigue siendo positivo, se administra un segundo ciclo de ciprofloxacino v.o. de 21 a 30 días y se continúa con el antibiótico por vía inhalatoria.
  - Si transcurridos 1-2 meses más el cultivo sigue siendo positivo se pasa a la administración i.v. durante 14 días y se considera que existe una colonización crónica.
- Actitud ante la colonización crónica en la fase estable:
  - El objetivo principal en esta fase es mantener la estabilidad, tratando de evitar exacerbaciones y pérdida de función pulmonar.

- Una modalidad de tratamiento de mantenimiento consiste en pautas programadas de antibiótico i.v. c/3-4 meses, que se administran al paciente aunque su situación clínica se encuentre estabilizada. Se trata de ciclos de 14 a 21 días combinando generalmente un  $\beta$ -lactámico y un aminoglucósido. Cada vez con más frecuencia estos ciclos i.v. los aplican el paciente o el familiar en su domicilio.
- Otra posibilidad consiste en la administración de antibióticos por vía inhalatoria diariamente mientras persista la colonización bacteriana.
- Actitud ante la exacerbación de la infección pulmonar:
  - Leve o moderada: se inicia tratamiento v.o., generalmente una quinolona (ciprofloxacino o moxifloxacino) o trimetoprim-sulfametoxazol.
  - Moderada-grave: se utiliza i.v. la combinación de dos antibióticos a altas dosis: un  $\beta$ -lactámico (ceftazidima o meropenem o imipenem en caso de resistencia) y un aminoglucósido.
- El suero salino hipertónico al 7% inhalado se utiliza para aumentar la hidratación de la vía aérea y conseguir un mayor aclaramiento mucociliar. Se recomienda precaución en pacientes con hiperreactividad bronquial.
- En cuanto a los mucolíticos tradicionales, como la N-acetilcisteína, no han demostrado ser útiles en pacientes con FQ por vía oral o inhalada.

#### ANTIINFLAMATORIOS

El tratamiento con corticoides orales ha mostrado beneficios pero sus importantes efectos secundarios limitan su uso a largo plazo. Se pueden emplear puntualmente en exacerbaciones agudas a dosis de 1 mg/kg/día y en pautas cortas. Respecto a los corticoides por vía inhalada, no han demostrado beneficios a largo plazo, por lo que sólo se utilizan en pacientes con FQ y clínica de asma (7).

En cuanto a los antiinflamatorios no esteroideos, el ibuprofeno a dosis altas ha demostrado mejorar la función pulmonar, sobre todo en niños de 5 a 13 años, pero falta por aclarar sus efectos gastrolesivos a largo plazo (6).

Los macrólidos, principalmente la azitromicina, poseen una actividad inmunomoduladora que puede disminuir el número de exacerbaciones pulmonares en pacientes con colonización crónica por *P. aeruginosa*.

#### BRONCODILADORES

El uso de los inhalados ( $\beta$ -adrenérgicos y anticolinérgicos) es controvertido pero en general se recomiendan si se consigue una mejoría clínica o funcional.

#### FISIOTERAPIA RESPIRATORIA

Su objetivo es limpiar las vías respiratorias de secreciones espesas y viscosas que contienen altas concentraciones de bacterias y citocinas. La técnica que se usa se selecciona basándose en la edad y las características del paciente.

Cada vez es más frecuente, debido al aumento de la esperanza de vida, que aparezcan infecciones por otros microorganismos que en muchos casos son multirresistentes (*Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia* y *Achromobacter (Alcaligenes) xylosoxidans*, *S. aureus* resistente a meticilina, etc.), así como por *Aspergillus* spp, *Candida* y micobacterias atípicas.

#### AGENTES QUE ALTERAN LAS PROPIEDADES DEL ESPUTO

Son los siguientes:

- La DNasa recombinante humana reduce la viscoelasticidad del esputo purulento al hidrolizar el ADN extracelular procedente de la destrucción de neutrófilos y bacterias, facilitando así su eliminación.

El ejercicio físico resulta también muy importante ya que favorece la limpieza de las vías aéreas, mejora los parámetros cardiovasculares y proporciona bienestar psicológico. Se recomienda la práctica de un ejercicio aeróbico regular.

#### TRASPLANTE DE PULMÓN

Los pacientes de FQ con enfermedad pulmonar clínica y funcionalmente grave que presentan insuficiencia respiratoria irreversible son candidatos para un trasplante pulmonar, siempre que el resto de sus órganos vitales funcione adecuadamente y presenten un perfil psicossocial estable.

A nivel internacional supone el 55% del total de trasplantes en niños entre 6 y 11 años y el 69% entre los de 12 y 17 años (7).

En el período de mantenimiento postrasplante se suele emplear una combinación de fármacos que actúen a distintos niveles sobre la activación de los linfocitos T, de modo que se consiga la inmunosupresión. Normalmente se utiliza un inhibidor de la calcineurina (ciclosporina o tacrolimus), un fármaco antimetabolito (azatioprina, micofenolato de mofetilo o ácido micofenólico) y corticoides (15). Actualmente el uso de tacrolimus, azatioprina, micofenolato y ácido micofenólico en esta indicación no aparece recogido en ficha técnica.

#### Manejo de la afectación gastrointestinal

##### INSUFICIENCIA PANCREÁTICA

###### EXOCRINA

El tratamiento con enzimas pancreáticas mejora la absorción de grasas, si bien esto no significa que se recupere la situación normal (9):

*Enzimas pancreáticas: lipasa, amilasa y proteasa*  
La finalidad es controlar la sintomatología para mejorar la esteatorrea. Para la dosificación el método más práctico está en función del peso del paciente, aunque el cálculo basado en la grasa ingerida se considera más correcto (11):

- Lactantes: 2.000-4.000 UI de lipasa c/ 120 ml de fórmula o cada alimentación al

pecho. Los lactantes con alimentación materna deben recibir igual dosis de enzimas que los alimentados con fórmulas artificiales.

- Menores de 4 años: 1.000 UI de lipasa/kg/comida.
- Mayores de 4 años: 500 UI/kg/comida.

Si el cálculo se basa en la grasa ingerida, para todas las edades se establece en una media de 1.800 UI/g de grasa ingerida (entre 500 y 4.000 UI). En promedio, un lactante ingiere 5 g de grasa/kg/día y un adulto 2 g/kg/día. En el caso de comidas pequeñas se da la mitad de la dosis.

La respuesta a la administración de enzimas es muy variable en esta población. Los pacientes que reciben más de 2.500 UI/kg/comida deben ser evaluados. Se recomienda que no se administren dosis mayores a 10.000 UI/kg/comida o 4.000 UI/g de grasa ingerida/día puesto que dosis superiores a las referidas se han asociado a colonopatía fibrosante (8).

En España existen cápsulas con 10.000 UI de lipasa, 8.000 UI de amilasa ( $\alpha$ ) y 600 UI de proteasa.

Para disminuir la hiperacidez gástrica y el déficit en la excreción de sales biliares en los pacientes con elevado requerimiento enzimático se puede recomendar la administración de inhibidores de la bomba de protones (IBP), anti-histamínicos  $H_2$  y ácido ursodesoxicólico (11).

###### ENDOCRINA

En principio debe prevalecer el empleo de los hidratos de carbono (HC) complejos, especialmente si el paciente tiene apetito. En situaciones de anorexia se pueden utilizar azúcares simples adecuando la medicación hipoglucemiante a la ingesta (9).

El tratamiento de la diabetes en pacientes con FQ es la insulina. La mayoría la requiere para las comidas y durante la noche a muy bajas



dosis; se utiliza normalmente insulina retardada o análogos lentos mezclada con ultrarrápida (8).

Parece que la adición precoz de insulina, en concreto glargina, puede detener el deterioro general y las complicaciones a largo plazo no relacionadas con exacerbaciones respiratorias (8). No existe evidencia acerca de la utilidad de los antidiabéticos orales en estos pacientes (16).

#### REFLUJO GASTROESOFÁGICO

El tratamiento consiste en agentes procinéticos, antihistamínicos H<sub>2</sub> e IBP. En caso de necesitar formas farmacéuticas líquidas de anti-H<sub>2</sub> o IBP se requiere emplear preparados oficinales, ya que no se encuentran comercializados.

#### AFECTACIÓN HEPATOBILIAR

El tratamiento con ácido ursodesoxicólico a dosis elevadas (20 mg/kg/día) parece mejorar los niveles de transaminasas, la histología, la excreción biliar y el patrón alterado de ácidos grasos (8). No existen presentaciones líquidas comercializadas con este fármaco, por lo que si es necesario se elaboran preparados oficinales con este principio activo.

#### Nuevas opciones terapéuticas

Son las siguientes (17):

- Terapia génica: se basa en el desarrollo de vectores que conduzcan a la producción de un gen normal CFTR. Utiliza liposomas para la transferencia de plásmidos con ADN de CFTR funcional al epitelio respiratorio.
- Corrección de las alteraciones iónicas provocadas por la disfunción de CFTR:
  - Activación de canales alternativos de cloro: canales de calcio. Entre los fármacos en investigación se encuentran el defunisol y el lancovutide.
  - Inhibición de una excesiva absorción de sodio por la vía aérea producida por la ex-

cesiva activación de un canal de sodio epitelial, lo que produce deshidratación celular: se han realizado ensayos con amilorida pero no ha mostrado beneficios. Otras moléculas en investigación son las QAU145 y GS9411.

- Promoción del aclaramiento de las secreciones respiratorias: mediante agentes osmóticos, como manitol o xilitol, que actúen en la superficie de las vías aéreas y atraigan líquido hacia ésta.
- Antibióticos inhalados en aerosol: ciprofloxacino, fosfomicina y tobramicina combinadas, levofloxacino, amikacina liposomal o tobramicina en polvo.
- Tratamiento con anticuerpos antipseudomonas.
- Terapia antiinflamatoria:
  - Inhibidores del receptor de quimiocinas CXCR2: SB-656933 y SB-656933.
  - N-acetilcisteína oral y glutatión inhalado: debido a la disminución de radicales libres y del daño oxidativo a nivel pulmonar.
  - Simvastatina, basándose en las propiedades antiinflamatorias de las estatinas.
- $\alpha$ -1-antitripsina inhalada o su derivado sintético AZD9668: bloqueo de elastasas que destruyen proteínas endógenas implicadas en la función inmune.
- Sildenafil. por su actividad antiinflamatoria podría ser útil en la FQ.

#### ASPECTOS NUTRICIONALES

La nutrición es un componente fundamental en el manejo de los pacientes con FQ y el estado nutricional se asocia directamente tanto con el estado pulmonar como con la supervivencia (9).

Uno de los factores que influye sobre la desnutrición es la edad al diagnóstico de la enfermedad, ya que la prevalencia resulta notablemente mayor si la FQ se diagnostica en la infancia, puesto que condiciona fenotipos más graves de la enfermedad. Otro parámetro influyente consiste en la realización del cribado neonatal, pues se observa que los pacientes diagnosticados de este modo frente al tradicional presentan mejor estado nutricional durante la infancia y adolescencia e incluso una mejoría de la función pulmonar (8).

En los lactantes se debe prestar especial atención al crecimiento y a las posibles complicaciones metabólicas, como hipoproteinemia, hiponatremia y alcalosis; es importante en este período y especialmente en los 3 primeros meses de vida la monitorización de proteínas plasmáticas y de los electrolitos (11).

### Recomendaciones dietéticas

#### ENERGÍA

Se debe proporcionar del 120 al 150% de las calorías recomendadas para personas sanas de su misma edad, sexo y composición corporal (9).

La lactancia materna se recomienda en la mayoría de los niños como principal fuente nutricional durante el primer año de vida. Normalmente durante el primer año de vida se aconseja un aporte calórico superior a 68 Kcal/100 ml, de modo que se puede suplementar la leche materna o la fórmula láctea con carbohidratos y ácidos grasos (18). Al dejar de amamantar se ha de promover una dieta rica en grasas (19).

#### HIDRATOS DE CARBONO

Se recomienda un aporte del 40 al 48% del valor calórico total (VCT), con un consumo mayoritario de HC complejos (20).

En lactantes que no progresen adecuadamente se puede valorar el uso de fórmulas sin lactosa o un hidrolizado de proteínas con suplemento de polisacáridos y aceites de cadena media (11).

#### PROTEÍNAS

Se recomienda un aporte del 15 al 20% del VCT, correspondiendo al menos dos tercios a proteínas de alto valor biológico (20).

Los 2 primeros años de vida son una etapa de crecimiento rápido y las pérdidas proteicas suelen resultar importantes, por lo que el aporte proteico debe evaluarse cuidadosamente (21).

#### LÍPIDOS

Se recomienda un aporte del 35 al 40% del VCT repartido como (9):

- Menos del 10% de ácidos grasos saturados (AGS).
- Menos del 10% de ácidos grasos poliinsaturados (AGP).
- Menos del 1% de ácidos grasos trans.
- El resto de ácidos grasos monoinsaturados (AGM).

En el caso de intestino corto, esteatorrea o colestasis puede ser útil la adición de triglicéridos (TG) de cadena media, que no necesitan enzimas pancreáticas ni sales biliares para su absorción. La administración debe comenzar con 1 ml/kg/día e ir aumentando hasta 4 ml/kg/día en lactantes (22).

#### ÁCIDOS GRASOS ESENCIALES (AGE)

En los pacientes con FQ suele ser frecuente el descenso de los niveles de AGE (derivados del ácido linolénico o serie omega 3: ácido eicosapentaenoico [EPA] y ácido docosahexaenoico [DHA] y los derivados del ácido linoleico o serie omega 6: ácido gammalinolénico [GLA]).

El DHA regula la incorporación del ácido araquidónico (AA), proveniente del ácido linoleico, a los fosfolípidos de membrana. Así, el déficit de DHA puede ser uno de los factores que influyan en el incremento de liberación de AA que se observa en el líquido broncoalveolar de

estos pacientes y que provoca mayor inflamación por la consecuente síntesis de eicosanoides (18).

Por tanto, para modular la respuesta proinflamatoria de estos pacientes se propone la suplementación dietética con DHA, EPA y GLA, aunque actualmente no existen recomendaciones basadas en la evidencia (9).

Se pueden utilizar aceites vegetales de lino, soja y pescado azul. Se recomienda la lactancia materna, ya que la leche materna contiene DHA (18). La ingesta elevada de aceite de pescado (rico en EPA y DHA) puede reducir la liberación de leucotrienos proinflamatorios, mejorando la función pulmonar (22).

#### FIBRA

Debe ser la misma que la recomendada para la población en general (g de fibra/día = edad en valor absoluto +5-10) (20).

#### VITAMINAS

##### LIPOSOLUBLES

Todos los pacientes con insuficiencia pancreática exocrina deben recibir suplementos de vitaminas liposolubles A, D y E. La dosis que se ha de administrar se ajusta en función de los niveles plasmáticos (deben medirse al menos anualmente), y de los cambios de tratamiento de suplementación y de la malabsorción.

##### *Vitamina A*

Su importancia radica en el mantenimiento de la integridad celular, la influencia sobre el crecimiento, la función inmune y la visión (23).

Los niveles séricos de vitamina A están inversamente relacionados con ciertos reactantes de fase aguda, por lo que resulta importante verificar si los bajos niveles son secundarios a procesos inflamatorios o a un escaso aporte nutricional (24).

Los  $\beta$ -carotenos son precursores de la vitamina A con función antioxidante, cuyo suplemento puede ser importante en la FQ, ya que

se han observado bajos niveles en pacientes con FQ e insuficiencia pancreática (18).

En España existen preparados comercializados de cápsulas blandas con 50.000 UI de retinol y también presentaciones combinadas con otras vitaminas.

##### *Vitamina D*

Actúa aumentando la absorción del calcio. Su déficit se ha demostrado en casos con escasa exposición solar (necesaria para el paso a la forma activa 1,25-dihidroxicolicalciferol o calcitriol), en dietas no equilibradas, en enfermedad hepatobiliar y en tratamientos prolongados con corticoides (23).

Se puede suministrar en forma de calcifediol, colecalciferol o vitamina D<sub>3</sub> (más frecuentes) o también de ergocalciferol (vitamina D<sub>2</sub>, de origen vegetal) e incluso administrar fototerapia (20).

##### *Vitamina E ( $\alpha$ -tocoferol)*

Es necesaria para un desarrollo normal, la estabilidad de la membrana celular, la prevención de hemólisis y como antioxidante (23). Los pacientes con déficit de esta vitamina presentan mayor riesgo de aparición de anemia hemolítica, degeneración neuromuscular, así como déficit cognitivos y en la visión (18).

Se aconseja ser prudente en su uso por los posibles efectos adversos de altas dosis de vitamina E (mayores de 400 UI) (8).

En España existen comercializadas cápsulas blandas de vitamina E de 50 (50 UI), 200 y 400 mg y también otros preparados en los que está presente esta vitamina en combinación con la A o en complejos polivitamínicos.

##### *Vitamina K*

Existe controversia sobre la suplementación con esta vitamina a todos los pacientes. Es obligado su suplemento en pacientes con insuficiencia pancreática exocrina no controlada, hemoptisis, antibioterapia prolongada y hepatopatía grave o con resecciones colónicas amplias. Las dosis pa-

	VITAMINA A (UI)	VITAMINA E (UI)	VITAMINA D (UI)	VITAMINA K (mg)*
0-12 meses	1.500	40-50	400	0,3-0,5
1-3 años	5.000	80-150	400-800	0,3-0,5
4-8 años	5.000-10.000	100-200	400-800	0,3-0,5
> 8 años	10.000	200-400	400-800	0,3-0,5

\* La administración de vitamina K generalmente se hace 2 veces/semana.

Tabla 1. *Suplementación diaria de vitaminas (18)*

ra normalizar los niveles de protrombina no están bien definidas, pero su empleo a dosis muy elevadas no provoca toxicidad (8).

Las presentaciones comercializadas actualmente son de 10 mg/ml:

- Ampolla de 10 mg (1 ml): v.o. o i.v.
- Ampolla de 2 mg (0,2 ml): es la presentación pediátrica, aunque también se emplea en adultos. v.o., i.v. o i.m. por su pequeño volumen (tabla 1).

#### HIDROSOLUBLES

No existen recomendaciones específicas acerca de estas vitaminas en pacientes con FQ, tal vez porque existe evidencia que muestra que los pacientes con una dieta equilibrada no desarrollan este déficit, aunque la presencia de ciertas enfermedades, como la insuficiencia renal aguda o hepática, podría provocar su disminución (23). En caso de resección del íleon terminal puede requerirse suplementar con vitamina B<sub>12</sub> (100 mcg/mes) (24).

Se administran según las pautas habituales en forma de preparados polivitamínicos.

#### MINERALES Y ELEMENTOS TRAZA

##### CLORO Y SODIO

Se recomienda un consumo de sal (cloruro sódico) elevado en la dieta (de 2 a 4 mEq de sodio/kg) para evitar alteraciones electrolíticas, ya que en estos pacientes está aumentada su

pérdida a través de la piel (18). Puede ser necesario el suplemento en casos de fiebre, ejercicio intenso, hipersudoración o elevada temperatura ambiental.

Es adecuado incluir sal en la dieta del lactante en las primeras papillas (11).

##### CALCIO Y MAGNESIO

Son importantes para el mantenimiento óseo. Se precisa el aporte de calcio junto con vitamina D en caso de dieta deficitaria. En pacientes en tratamiento prolongado con aminoglucósidos es recomendable el suplemento con magnesio. También deben ser controlados en estos pacientes los niveles de magnesio en casos de insuficiencia renal, baja densidad ósea o diabetes (23).

##### CINC

Está implicado en la función pulmonar, la inmunidad y el crecimiento. Su carencia suele provocar falta de apetito, alteraciones del gusto, en el crecimiento y en la función inmune. Estos pacientes presentan mayor tendencia al déficit de cinc debido a procesos de malabsorción y a pérdidas endógenas (23).

El déficit de cinc está relacionado con el estado de la vitamina A, por lo que su suplementación es justificable en pacientes con carencia de esta vitamina (18).

##### HIERRO

La incidencia de anemia ferropénica oscila del 33% en niños al 74% en adultos con FQ y pue-

de deberse a una deficiencia real de hierro o a una enfermedad crónica. La causa del déficit de hierro puede asociarse a ingesta inadecuada, incremento de las pérdidas gastrointestinales o esputo y a la propia supuración de la enfermedad pulmonar.

Se puede recomendar un aporte de 7 mg/día a partir del cuarto mes (3), aunque existe cierta controversia acerca de la suplementación con hierro, ya que algunos estudios refieren que puede favorecer el crecimiento de ciertas bacterias, entre las que se ha visto implicada *P. aeruginosa* (23).

#### SELENIO

Se sabe que tiene acción antioxidante, aunque no se ha visto que su suplemento en la dieta muestre alguna eficacia (23).

### Nutrición artificial

#### SUPLEMENTACIÓN ORAL

Con ella se logra incrementar la energía total consumida sin reducir significativamente la ingesta calórica de alimentos. Sin embargo, el empleo de suplementos que aporten gran volumen de alimentos y con poca palatabilidad puede reducir el apetito.

Debe valorarse en casos de infecciones frecuentes, insuficiencia respiratoria, fracasos de desarrollo (percentiles < P25) y nutrición deficiente con disminución del crecimiento o índice peso/talla del 85-90% del peso ideal (21).

Las pautas empleadas normalmente son: en niños de 1 a 3 años 200-400 calorías/día; de 3 a 8 años 400-800 calorías/día y en mayores de 8 años 400-1.000 calorías/día (21).

#### PREPARADOS COMERCIALIZADOS

Se recomiendan los que aportan alta densidad energética (en fórmulas líquidas de 1,5 a 2 Kcal/ml). Las dietas poliméricas, que proporcionan proteínas enteras, son las de elección. Hasta los 5 años de edad se pueden emplear los preparados pediátricos y a partir de entonces utilizar los preparados para adultos. Tam-

bién existen presentaciones sólidas en forma de barritas con buen sabor y alta densidad energética (21).

En el caso de diabetes existen fórmulas específicas que aportan un elevado contenido lipídico, que oscila entre el 38 y el 50% del VCT (8).

Cuando no se toleran las dietas poliméricas se pueden emplear dietas oligoméricas o excepcionalmente elementales (suelen tener mal sabor), normalmente enriquecidas con TG de cadena media (absorción más fácil, sin necesidad de lipasa o sales biliares) (8). En estos casos se recomienda que inicialmente la administración sea más lenta y progresiva para evitar intolerancias y diarreas.

En el mercado existen dietas específicamente diseñadas para personas con FQ que aportan ácidos grasos de la serie omega 3 y omega 6. Suelen ser hipercalóricas e hiperproteicas y usan proteínas de alto valor biológico.

#### NUTRICIÓN ENTERAL POR SONDA

Sólo debe utilizarse cuando la administración oral no es posible, ya que se trata de un método invasivo. Debido a que se puede emplear durante largos períodos de tiempo, lo más recomendado es la gastrostomía en lugar de la sonda nasogástrica, ya que supone más complicaciones. Además, se puede usar en menores de 2 años en caso de cortos períodos de tiempo.

Los volúmenes pequeños y más concentrados se toleran mejor que a la inversa (9).

En cuanto a la proporción de nutrientes que se debe emplear, las recomendaciones son similares a la nutrición v.o. (8). Se ha descrito que la absorción de una dieta oligomérica sin aportar enzimas es similar a la de una dieta polimérica con suplemento de lipasas; incluso se ha observado que un ritmo de infusión lento puede favorecer la absorción de dietas poliméricas sin aporte enzimático. Algunos estudios sugieren una dieta hiperproteica, ya que favorece el depósito de proteínas (9).

Se debe vigilar si aparece intolerancia a los HC. Una vez alcanzado el objetivo nutricional, hay que vigilar la glucemia, añadiendo insulina en caso necesario (18). Además, se debe ser cuidadoso con el agregado de HC en las etapas de descompensación respiratoria con tendencia a la retención de CO<sub>2</sub>.

En el caso de pacientes descompensados, estos suplementos se han de utilizar durante las 24 horas y emplear sólo por la noche conforme vaya mejorando la capacidad de alimentación.

### NUTRICIÓN PARENTERAL

Sólo está indicada en casos en los que no esté funcionando el tracto gastrointestinal o sea imposible acceder a él y esté indicado el soporte nutricional artificial (9). No existe evidencia que recomiende su empleo durante un tiempo prolongado, aunque tampoco inferior a 1 semana, y debe mantenerse hasta conseguir una adecuada transición a la nutrición enteral.

La glucosa es el HC utilizado en la nutrición parenteral. Para el aporte proteico se usan soluciones de aminoácidos cristalinos. Los lípidos, por su baja osmolaridad, pueden administrarse por vía periférica; se pueden emplear LCT, mezclas físicas de LCT y MCT, soluciones con ácido oleico o mezclas estructuradas que incluyen también omega 3, etc. En cuanto al calcio y el fósforo, su aporte está limitado por su solubilidad, aunque el uso de fuentes orgánicas de fosfato (glicerofosfato sódico) ha permitido mayores aportes con bajo riesgo de precipitación. Además, debe contener vitaminas hidro- y liposolubles y es recomendable la inclusión rutinaria de cinc, cobre, selenio, cromo y manganeso para evitar las deficiencias (25).

### Fármacos relacionados

Existen fármacos indicados en otras patologías que esporádicamente se pueden utilizar en estos pacientes, aunque es necesaria la realización de más estudios que confirmen su beneficio:

- Estimulantes del apetito, como acetato de megestrol, ciproheptadina, dronabinol y anti-depresivos, que además tienen efectos inmunomoduladores.
- Hormona del crecimiento (GH), que puede mejorar el estado nutricional y la condición clínica en niños prepuberales con retraso del crecimiento, aunque no tiene efecto sobre la función pulmonar y actualmente no se emplea en estos pacientes (20).

### ASPECTOS PRÁCTICOS DE LA ATENCIÓN FARMACÉUTICA

La atención farmacéutica es la participación activa del farmacéutico para la asistencia al paciente en la dispensación y en el seguimiento de un tratamiento farmacoterapéutico, cooperando con el médico y otros profesionales sanitarios a fin de conseguir resultados que mejoren la calidad de vida del paciente. Para llevarse a cabo es necesario establecer una relación entre el farmacéutico y el paciente que permita un trabajo en común para buscar, identificar, prevenir y resolver los problemas que puedan surgir durante el tratamiento farmacológico.

En la FQ son muy amplias las posibilidades que tiene el farmacéutico de colaborar activamente formando parte del equipo multidisciplinario que atiende a estos pacientes.

Cada vez con mayor frecuencia, y siempre que su estado lo permita, se tiende a que reciban gran parte de su tratamiento de forma ambulatoria o en su domicilio, incluidos los antibióticos i.v. o inhalados.

Dado que recogen periódicamente toda su medicación en los Servicios de Farmacia de los hospitales, se posibilita que se establezca una comunicación fluida con el paciente o sus padres, que se les informe adecuadamente de los aspectos particulares que se han de considerar con los tratamientos instaurados y que se les conciencie de la importancia de hacerlo correctamente (26).

Es importante que entiendan que el objetivo básico del tratamiento consiste en prevenir o controlar la progresión de la enfermedad con objeto de evitar o disminuir el daño pulmonar irreversible, que será el principal marcador del pronóstico.

Para ello se debe insistir en:

- La importancia del seguimiento periódico con las pruebas y los controles que haya establecido el médico.
- Lo fundamental que es realizar diariamente la fisioterapia respiratoria.
- Mantener una nutrición adecuada.
- Fomentar hábitos de salud positivos que incluyan ejercicio físico.
- Mantener una buena adherencia al tratamiento farmacológico instaurado.

Dada la gran variedad de medicamentos que pueden llevar estos pacientes, es importante que se les informe adecuadamente de cómo deben administrarse y hacerles un seguimiento farmacoterapéutico, incidiendo en la importancia de un buen cumplimiento.

#### **Antibióticos intravenosos**

Ya se ha visto que a estos pacientes se les administran antibióticos con un estrecho margen terapéutico, como los aminoglucósidos, y el farmacéutico puede intervenir en la monitorización de los niveles plasmáticos elaborando un informe farmacocinético que ayude a ajustar de forma individual su dosis y el intervalo de administración óptimos para lograr el máximo beneficio terapéutico con la mínima toxicidad.

Asimismo, en los programas domiciliarios puede suministrar información referente a los cuidados que hay que tener en cuenta con la medicación i.v., especialmente en cuanto a la preparación en condiciones asépticas.

#### **Aerosolterapia**

La forma ideal de inhalar los aerosoles consiste en una respiración lenta y profunda, con una parada al final de la inspiración para permitir una mayor sedimentación del producto en las vías aéreas más periféricas.

En el caso de niños que no son capaces de utilizar los dispositivos habituales se suelen usar cámaras espaciadoras, que facilitan la administración de los medicamentos. Al inicio se emplean con mascarilla, pero tan pronto como sea posible, aproximadamente a los 3 años de edad, se debe intentar que el niño lo realice por medio de una boquilla, ya que así se evita la pérdida del 80% del producto por el filtrado nasal.

Se deben administrar siempre a las dosis y en los horarios pautados y es importante que se siga el orden adecuado en la inhalación de los aerosoles prescritos, así como utilizar la técnica que se haya indicado.

Para evitar problemas bucales (candidiasis) se recomienda, tras la administración de los inhaladores, hacer enjuagues con agua bicarbonatada y/o lavarse los dientes con pasta dentífrica.

#### **Suero salino hipertónico inhalado**

Se suele utilizar a una concentración del 7% y un volumen de 5-10 ml/día. Normalmente se empieza con concentraciones más bajas (4%) y se va aumentando progresivamente según la tolerancia del paciente.

Se recomienda precaución en pacientes con hiperreactividad bronquial.

#### **Atención farmacéutica en aspectos nutricionales**

El objetivo del tratamiento nutricional de estos pacientes no es sólo proporcionar las calorías adecuadas para garantizar la supervivencia, sino optimizar la ingesta de nutrientes para conseguir un crecimiento normal y un adecuado estado nutricional, evitar deficiencias y controlar la inflamación, empleando una dieta equilibrada, variada, agradable y adecuada a su edad (23).

Además de esto, es fundamental el aprendizaje, conocimiento y manejo del tratamiento farmacológico, ya que favorece una buena evolución de la enfermedad, del estado del paciente y de la calidad de vida; es aquí donde el farmacéutico tiene un papel fundamental.

Desde el momento del diagnóstico se debe instruir a los padres y a los propios pacientes para asegurar una ingesta adecuada, tanto en los momentos de remisión como en las exacerbaciones. Debido a que los requerimientos nutricionales están aumentados, es importante el conocimiento del aporte calórico de los alimentos, de modo que puedan ingerir alimentos apetecibles y suplementos calóricos de forma natural (5).

Se debe tratar al paciente de forma individualizada, considerando edad, apetito, estado de la enfermedad, estado nutricional, preferencias alimentarias, estilo de vida y situación socioeconómica. Por ejemplo, en la etapa de los 2 a 5 años se debe ir enseñando a tomar las cápsulas sin abrirlas. La adolescencia es una etapa de alto requerimiento energético debido a la elevada velocidad de crecimiento, desarrollo y alto nivel de actividad física. Además, en este período son frecuentes las infecciones respiratorias, lo que incrementa aún más los requerimientos (11). Por todo esto resulta fundamental concienciar al paciente sobre la importancia de la adherencia al tratamiento, así como a una adecuada nutrición, y revisar periódicamente la conformidad de éste con su tratamiento, de modo que se asegure un adecuado cumplimiento.

#### HIDRATOS DE CARBONO

No se recomienda la restricción de su consumo, sino que se contabilice su contenido total en cada toma.

Por otro lado, el control de la diabetes mejora con modificaciones en el tratamiento con insulina en lugar de imponer restricciones dietéticas, que pueden afectar negativamente al estado nutricional (9).

#### LÍPIDOS

Se recomienda un aporte calórico elevado; la proporción de lípidos (35-40%) es ligeramente superior a la recomendada en la población general (8).

Se aconseja incrementar el consumo de aceite de oliva (crudo y/o cocinado) y de frutos secos. Se deben evitar las restricciones de grasas, ya que provoca que la dieta sea menos calórica y agradable. La tendencia actual es ofrecer dietas con aportes elevados en grasas, que aumentan la cantidad de calorías, mejoran el sabor de los menús y aportan TG de cadena larga y AGE (21).

Por ello se permite incrementar el consumo de productos con alto contenido calórico, como batidos, chucherías, bollería industrial, frutos secos, aperitivos, cremas, fritos, aceite añadido a las comidas elaboradas, etc. Además, se observa que a pesar de esto la mayoría de los pacientes mantienen un perfil lipídico normal o incluso descendido respecto a la población sana.

#### ADMINISTRACIÓN DE ENZIMAS PANCREÁTICAS

Debido a que la dosificación se hace frecuentemente basándose en la cantidad de grasa ingerida, es importante instruir a los padres sobre el contenido en grasa de los alimentos.

Las enzimas tienen una cubierta entérica que se disuelve en medio básico, por lo que no se han de mezclar con alimentos o productos con pH básico, como lácteos o antiácidos (8).

Se recomienda que se administren con comidas grasas, que son prácticamente todas, excepto las que sólo necesitan las enzimas del borde en cepillo de la mucosa intestinal para su digestión, como frutas, zumos de frutas, ciertas verduras, etc.

Por otro lado, es importante advertir a los pacientes que no mastiquen o machaquen las cápsulas.



Debido al tiempo que tarda en liberarse el fármaco (30-40 minutos), la administración debe ser antes de las comidas, aunque también puede ser durante ellas si se trata de muchas cápsulas (11).

En lactantes y en niños pequeños se recomienda abrir las cápsulas inmediatamente antes de las comidas y mezclarlas con agua o bebidas ligeramente ácidas, como zumos.

Debe advertirse al paciente que no deben quedar restos de enzimas en la boca, ya que pueden ser irritantes para la mucosa (11).

Por otro lado, es importante asegurar la hidratación adecuada de todos los pacientes mientras estén tomando este medicamento, ya que una hidratación inadecuada puede agravar el estreñimiento (27).

#### VITAMINAS

##### VITAMINA A

Se recomienda que las cápsulas se tomen enteras en las comidas con un poco de agua u otro líquido.

Las fuentes naturales donde se encuentra la vitamina A son verduras, frutas, huevos, mantequilla, hígado, calostro y leche materna (28).

##### VITAMINA E

Las cápsulas deben ingerirse enteras con un poco de agua u otro líquido durante o después de las comidas.

Se ha de advertir a los pacientes que las cápsulas de 200 y 400 mg contienen como excipiente tartrazina, lo que puede causar reacciones de tipo alérgico, incluido asma bronquial, en determinados individuos, especialmente en los sensibles al ácido acetilsalicílico. Las cápsulas de 50 mg no contienen dicho excipiente.

Las fuentes naturales donde se encuentra la vitamina E son los frutos secos, las legumbres, las verduras de hoja verde, los cereales y los aceites vegetales (28).

##### VITAMINA K

El mismo medicamento se puede utilizar tanto v.o. como por vía parenteral.

Por v.o. se puede emplear directamente midiendo con una jeringa la cantidad necesaria. La presentación pediátrica contiene un dispensador oral para facilitar la administración.

Esta vitamina se encuentra en la leche de vaca, el hígado, la soja y la alfalfa. En menor cantidad se halla en las espinacas, el tomate y la coliflor (28).

##### CALCIO

Se recomienda que se tome con las comidas con el fin de que se una al fosfato de los alimentos. El comprimido debe masticarse o chuparse.

##### MAGNESIO

Se aconseja que se tome con una cantidad suficiente de líquido después de cada una de las tres comidas.

##### HIERRO

No debe tomarse con comidas, alimentos vegetales, leche o derivados lácteos, café, té o bebidas que contengan calcio; lo más adecuado es separar al menos 2 horas la toma de hierro de las comidas.

##### OMEPRAZOL

Se debe administrar preferiblemente por las mañanas. Las cápsulas se han de tragar enteras con un poco de líquido. Los pacientes con dificultad para tragar pueden abrir las cápsulas y tomar el contenido o vaciarlo en un líquido ligeramente ácido. En caso de mezclarlo en un líquido debe tomarse antes de 30 minutos. También se puede tragar directamente el contenido de las cápsulas, pero nunca masticar ni triturar los gránulos.

##### ÁCIDO URSODESOXICÓLICO

Se debe administrar preferentemente con las comidas. Los comprimidos o las cápsulas han de tragarse enteros. La dosis prescrita se sue-

le repartir en dos tomas y en caso de un número impar de comprimidos o cápsulas la dosis más alta se toma por la tarde o noche (también se ha de hacer así en el caso de una dosis única).

### SUPLEMENTACIÓN ORAL

Los suplementos no deben utilizarse coincidiendo con las comidas principales. Se recomienda que se tomen a media mañana, por la tarde (1 o 2 horas después de la comida) o antes de acostarse (1 o 2 horas tras la cena), de forma que no sustituyan a los alimentos naturales (8).

### NUTRICIÓN ENTERAL

Se debe presentar como una forma de tratamiento y como terapia de apoyo para mejorar el estado nutricional y la calidad de vida del paciente. Lo más adecuado es que las familias conozcan este concepto en el diagnóstico o en el curso precoz de la enfermedad, de modo que, llegado el momento de su utilización, lo acepten con normalidad.

Los familiares han de contar con información concreta sobre las sondas y los sistemas de alimentación, así como sobre las distintas fórmulas que se van a emplear (18).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Uptodate. [Sede web]. Katkin JP. Cystic fibrosis: clinical manifestations and diagnosis. Publicado el 18 de agosto de 2010. [Actualizado en septiembre de 2010; consultado el 4 de enero de 2011]. Disponible en <http://www.uptodate.com/>.
2. Paz-Valiñas L, García-Vega FJ. Cribado neonatal de la fibrosis quística. Servicio Gallego de Salud, Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia, avalia-t: Santiago de Compostela; 2004.
3. Federación Española contra la Fibrosis Quística. Libro blanco de atención a la fibrosis quística. Valencia. Federación Española contra la Fibrosis Quística: Valencia; 2002.
4. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: cystic fibrosis foundation consensus report. *J Pediatr*. 2008; 153: S4-14.
5. Escobar Castro H, Sojo Aguirre A, Gil Ortega D, Nadal Ortega JM. Fibrosis quística. En: Asociación Española de Pediatría. Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica/Junta Directiva de la SEGHN. *Protocolos de gastroenterología, hepatología y nutrición*. 2.ª ed. Ergón: Madrid; 2010. p. 77-84.
6. Jiménez Treviño S, Bousoño García C, Ruiz del Árbol P. Protocolos de patología respiratoria: patología pulmonar en la fibrosis quística. *Bol Pediatr*. 2007; 47 (Supl. 2): 7-13.
7. Barrio Gómez de Agüero MI, García Hernández G, Gartner S, Grupo de Trabajo de Fibrosis Quística. Protocolo de diagnóstico y seguimiento de los pacientes con fibrosis quística. *An Pediatr (Barc)*. 2009; 71: 250-64.
8. Olveira G, Olveira C. Nutrición, fibrosis quística y aparato digestivo. *Nutr Hosp*. 2008; 23 (Supl. 2): 71-86.
9. López-Legarrea P, Martínez JA. Nutrición en el enfermo con fibrosis quística. *Nutr clin diet hosp*. 2010; 30: 13-9.
10. Uptodate. [Sede web]. Julie Katkin P, Schultz K. Cystic fibrosis: overview of gastrointestinal disease. Publicado en septiembre de 2010. [Actualizado en octubre de 2010; consultado el 4 de enero de 2011]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>.
11. Segal E (coord.). Consenso de fibrosis quística. *Arch Argent Pediatr*. 1999; 97: 188.
12. De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, Taylor C, Cuppens H, Dodge J, et al. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax*. 2006; 61: 627-35.
13. Domingo Ribas C, Bosque-García M. Nasal potential difference test to diagnose cystic fibrosis. *Arch Bronconeumol*. 2006; 42: 33-8.
14. Uptodate. [Sede web]. Wenstrom KD. Cystic fibrosis: prenatal genetic screening. Publicado el 22 de diciembre de 2009. [Actualizado en septiembre de 2010; consultado el 4 de enero de 2011]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>.
15. Grupo de Trabajo de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Trasplante pulmonar. *Arch Bronconeumol*. 2001; 37: 307-15.
16. Onady GM, Stolfi A. Insulina y agentes orales para el tratamiento de la diabetes relacionada con la fibrosis quística. (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 N.º 4. Update Software: Oxford. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. John Wiley & Sons: Chichester, UK). Disponible en: <http://www.update-software.com>.

17. **Uptodate.** [Sede web]. Simon RH, Sisson TH. Cystic fibrosis: investigational therapies. Publicado el 15 de septiembre de 2010. [Revisado en septiembre de 2010; consultado el 4 de enero de 2011]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>.
18. **Borowitz D, Baker RD, Stallings V.** Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002; 35: 246-59.
19. **Minasian C, McCullagh A, Bush A.** Fibrosis quística en neonatos y lactantes. *Neumol Pediatr.* 2006; 1: 14-20.
20. **Sojo Aguirre A, Bousoño García C.** La fibrosis quística en la actualidad (II): aspectos nutricionales. *Acta Pediatr Esp.* 2011; 69: 31-7.
21. **Escobar Castro H.** Tratamiento nutricional en la fibrosis quística. En: Comité de Nutrición de la Asociación española de Pediatría/Suárez Cortina L/Sociedad de Pediatría de Madrid y Castilla La Mancha. *Manual práctico de nutrición en pediatría;* 2007. p. 348-52.
22. **Lezana Fernández JN (ed.).** Fibrosis quística. Guías clínicas para el diagnóstico y tratamiento. Asociación Mexicana de Fibrosis Quística: México; 2008.
23. **Michel SH, Maqbool A, Hanna MD, Mascarenhas M.** Nutrition management of pediatric patients who have cystic fibrosis. *Pediatr Clin N Am.* 2009; 56: 1123-41.
24. **Dodge JA, Turck D.** Cystic fibrosis: nutritional consequences and management. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2006; 20: 531-46.
25. **Moreno Villares JM, Gutiérrez Junquera C.** Nutrición parenteral. En: Asociación Española de Pediatría. Sociedad Española de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica/Junta Directiva de la SEGHP. *Protocolos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición.* 2.ª ed: Ergón: Madrid; 2010. p. 393-401.
26. **Asensio O, Bosque M.** Fibrosis quística. Manifestaciones respiratorias. Manejo y seguimiento. *Pediatr Integral.* 2004; VIII: 137-48.
27. **Ficha técnica de Kreon®.** Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (Revisada en abril de 2010). [Consultado en febrero de 2011]. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=58719&formato=pdf&formulario=FICHAS>
28. **Lázaro Almarza A, Meavilla Olivas SM.** Déficit de vitaminas y oligoelementos. En: Comité de Nutrición de la Asociación española de Pediatría/Suárez Cortina L/Sociedad de Pediatría de Madrid y Castilla La Mancha. *Manual Práctico de Nutrición en Pediatría;* 2007. p. 299-314.