

# ACTUALIZACIÓN EN EL TRATAMIENTO DE LA FIBROSIS QUÍSTICA

Laura Lorente Fernández





































## 1. INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad genética con clínica heterogénea que afecta a muchos sistemas funcionales. Se hereda con carácter autosómico recesivo, los portadores son completamente sanos, no padecen la enfermedad, pero sí pueden transmitirla. Si ambos padres son portadores de un gen FQ defectuoso, existe una posibilidad entre cuatro en cada embarazo de que el hijo padezca FQ, si hereda el gen defectuoso de cada cónyuge. Se trata de una enfermedad crónica y progresiva, que suele aparecer en la infancia temprana o, más raramente, en el nacimiento.

La supervivencia ha ido mejorando progresivamente, desde los 4 años de mediana de supervivencia en los años 60 hasta los 28 años en la década de los 90. En la actualidad, la esperanza de vida en los países desarrollados supera los 40 años. Este espectacular aumento en la supervivencia de estos enfermos es consecuencia de múltiples factores, entre los que cabe destacar la utilización de nuevas terapias y la puesta en marcha de programas de cuidado multidisciplinar en unidades de FQ especializadas.

El objetivo fundamental en el tratamiento de los pacientes con FQ es proporcionar una vida adecuada tanto al enfermo como a su entorno familiar y social, minimizar los problemas emocionales que surgen a lo largo de la evolución de la enfermedad, prevenir la progresión de la enfermedad pulmonar, principal causa de la morbimortalidad, y conseguir un óptimo estado nutricional.

































# 2. FISIOPATOLOGÍA DE LA FIBROSIS QUÍSTICA

La FQ es consecuencia de mutaciones en el gen que codifica para la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR). Esta proteína actúa regulando los canales de transporte de cloro y sodio, y la activación de otros canales secundarios que participan en el transporte de electrolitos. Como consecuencia de la alteración de la proteína CFTR hay un transporte anormal del cloro a través de las membranas celulares, lo que conlleva a que las secreciones exocrinas sean anormalmente viscosas y pegajosas, bloqueando los conductos de los órganos donde se excretan, de ahí que a esta enfermedad se le llame también mucoviscidosis.

El CFTR se localiza en la superficie apical de las células epiteliales de diferentes órganos tales como pulmón, páncreas, intestino y otros, en los que su disfunción tiene como consecuencia una deshidratación de las secreciones que es responsable de las manifestaciones de la enfermedad.

A nivel pulmonar, el aumento de la viscosidad del moco impide un correcto aclaramiento mucociliar, lo que favorece la colonización bacteriana crónica asociada a una respuesta inflamatoria neutrofílica alterada y mal regulada. Ambos procesos, la infección y la inflamación crónica, producen un círculo vicioso de destrucción tisular, obstrucción del flujo aéreo, aparición de bronquiectasias y otras complicaciones, que determinan una destrucción del tejido pulmonar y, finalmente, conducen a un fallo respiratorio que produce la mayor parte de los casos de morbimortalidad por esta enfermedad (figura 1). Otras manifestaciones



































como la diabetes o la enfermedad hepática, son asimismo causas relevantes de morbimortalidad.

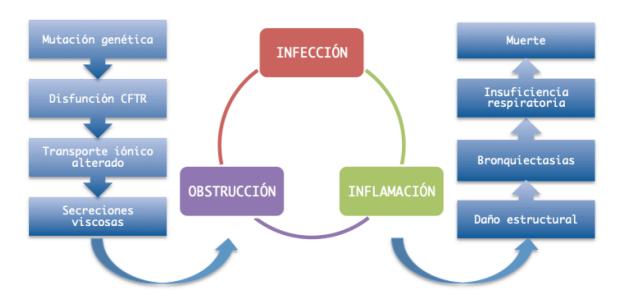


Figura 1. Fisiopatología de la fibrosis quística



































# 2.1. DEFECTO GENÉTICO

En la actualidad se han descrito más de 2.000 mutaciones del gen CFTR, siendo la mayoría de ellas, mutaciones puntuales mínimas en las que solo se ve afectado un nucleótido que causa diferentes efectos. Las mutaciones se encuentran disponibles para consulta en la Cystic Fibrosis Mutation Database (http://www.genet.sickkids.on.ca), siendo la más habitual la delección de la fenilalanina en la posición 508 (F508del).

Dependiendo del efecto a nivel de la proteína, las mutaciones del gen CFTR pueden agruparse en seis clases funcionales (figura 2).

- Clase I: mutaciones que producen un bloqueo en la síntesis de la proteína CFTR
- Clase II: bloqueo en el proceso de maduración celular de la proteína CFTR
- Clase III: bloqueo en la regulación del canal de cloro
- Clase IV: conductancia alterada
- Clase V: reducción de la síntesis de proteína CFTR
- Clase VI: aumento del recambio de proteína CFTR

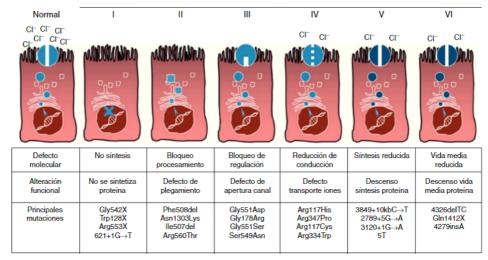


Figura 2. Clases de mutaciones de CFTR.

Fuente: E. Quintana-Gallego et al. Arch Bronconeumol 2014;50:146-50.

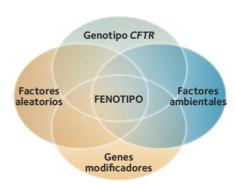






# 2.2. RELACIÓN GENOTIPO - FENOTIPO

La presentación fenotípica de todos los enfermos con FQ como, por ejemplo, gravedad de la enfermedad pulmonar, puede ser muy variable y muestra una distribución normal. De todos los síntomas analizados, sólo existe elevado grado de correlación entre el genotipo y el fenotipo en



relación a la afectación del páncreas exocrino, y esto ha llevado a clasificar las mutaciones en dos grupos, dependiendo de la gravedad. Las mutaciones de clases I, II y III dan como resultado una reducción importante de la función o la expresión de CFTR y están asociadas a insuficiencia pancreática. Sin embargo, las mutaciones pertenecientes a las clases IV, V y VI están claramente relacionadas con la suficiencia pancreática y se consideran mutaciones "leves" o de "función residual", ya que causan una pérdida moderada de la funcionalidad de CFTR y esta función residual es suficiente para preservar la función pancreática.

# Factores asociados – genes modificadores

Las consecuencias fenotípicas de una determinada mutación CFTR, o de un genotipo CFTR, son variables de un enfermo a otro, debido a la acción de otros factores genéticos además del gen CFTR, es decir, genes modificadores, así como de factores ambientales.

Así pues, influyen en la severidad y sintomatología de la enfermedad:

1. Factores ambientales, como el estado nutricional y la edad en que comienzan las infecciones pulmonares.



































2. Genes modificadores que interactúan con las mutaciones del gen CFTR como son los genes de los HLA Clase II, y de la  $\alpha 1$ -antitripsina, el gen MBL2 (lectina de unión a manosa), el gen EDNRA, el gen MSRA, el gen TCF7L2 y el gen SERPINA1.

Por ejemplo, la gravedad de la afectación pulmonar y la susceptibilidad a infecciones puede estar modificada por los genes que participan en la respuesta inmune. Otra de las manifestaciones clínicas que parece estar influida por genes modificadores es la afectación hepática, donde se ha observado que ciertos SNPs (polimorfismos de un solo nucleótido), del gen MBL confieren un mayor riesgo de presentar problemas hepáticos graves.

Así, las diferentes mutaciones en CFTR combinadas con los genes modificadores y ciertos factores ambientales resultan en manifestaciones clínicas muy variadas, que pueden ir desde problemas leves a muy graves. Por eso, no se puede predecir el pronóstico en base a la información del genotipo en cualquier persona con FQ.

































# 3. EPIDEMIOLOGÍA

Se desconoce la prevalencia exacta en Europa, pero se estima que se sitúa entre 1/2.500 y 1/10.000 individuos con una variabilidad geográfica muy importante. Predomina en la población de origen caucásico, siendo la enfermedad genética letal más frecuente en dicha población. Se estima una incidencia aproximada en nuestro país de uno de cada 4.500/5.000 nacidos vivos y una frecuencia de portadores de 1 por cada 25.

Aunque la mutación más común es la F508del, su frecuencia varía significativamente a lo largo de la península, siendo mayor en el norte. Los datos del informe anual de 2016 del Registro Europeo de Fibrosis Quística al que contribuyeron 22 unidades de FQ de nuestro país muestran que casi un 30% de los 1.898 pacientes sobre los que se proporcionaron datos eran homocigotos para la mutación F508del. Aproximadamente un 50% eran pacientes heterocigotos para F508del. No se dispone de datos detallados sobre la segunda mutación o sobre la prevalencia alélica de mutaciones con función residual.

La FQ es una enfermedad crónica cuyo patrón epidemiológico ha cambiado en las últimas décadas debido a la mayor supervivencia de los afectados, de forma que ha pasado de ser una enfermedad principalmente infantil a una enfermedad crónica que afecta cada vez a un mayor porcentaje de adultos.

































# 4. FACTORES PRONÓSTICOS DE LA ENFERMEDAD

Muchos de los pacientes con FQ presentan un deterioro progresivo de la función pulmonar que condiciona el 95% de los fallecimientos, siendo la insuficiencia respiratoria la principal causa de muerte, por lo que la evolución de la enfermedad respiratoria representa el principal factor pronóstico de la enfermedad. Es importante establecer factores que determinen el pronóstico y evolución de la enfermedad para poder dirigir, de forma precoz, a un enfermo a una Unidad de Trasplante.

Se ha asociado con un deterioro acelerado de la función pulmonar los siguientes factores:

- Pobre acondicionamiento físico. La tolerancia al ejercicio es un indicador más sensible que la propia función pulmonar para determinar la supervivencia.
- Colonización o infección bronquial por Pseudomonas aeruginosa o Burkholderia cepacia. La mayoría de los trabajos ponen de manifiesto el papel de Pseudomonas aeruginosa como determinante pronóstico, puesto que la colonización crónica por esta bacteria se correlaciona con una mayor morbimortalidad. La colonización por Burkholderia cepacia también se asocia a un peor pronóstico y a valores inferiores de la función pulmonar.
- Tabaquismo activo o pasivo.
- Insuficiencia pancreática. Es un signo de mal pronóstico, puesto que el buen funcionamiento del páncreas se relaciona con un fenotipo más leve de la enfermedad. Aunque, de momento, hay pocos estudios que demuestren un claro aumento de la supervivencia en estos pacientes.







- Desnutrición. En general, la mayoría de los estudios coinciden en que la nutrición constituye un factor pronóstico en la supervivencia. Parece ser que la intervención nutricional podría, además de mejorar los parámetros nutricionales, enlentecer el descenso progresivo en la función pulmonar.
- Imposibilidad de acceso a centros especializados. Se relaciona con una mayor mortalidad de la enfermedad.
- Sexo femenino. En la mayoría de los países se reconoce que la supervivencia en las mujeres con FQ es menor que en los varones, observando sólo en el primer año de vida una mejor supervivencia del sexo femenino. Esta reducción de la supervivencia en la mujer se ha relacionado en algunos casos con una colonización más temprana por Pseudomonas aeruginosa y con peor estado nutricional.
- Genotipo. Las mutaciones de clase I, II y III están relacionadas con un fenotipo más grave de la enfermedad. Los pacientes con mutación F508del homocigotos tienen mayor riesgo de colonización temprana por Pseudomonas aeruginosa, lo que podría traducirse en una menor supervivencia.
- Nivel socioeconómico. En pocos trabajos se valora el efecto de los factores socioeconómicos en el pronóstico, a pesar de que en otras patologías está claramente establecido que un bajo nivel socioeconómico se relaciona con mayor mortalidad. En un estudio realizado en EEUU buscando factores pronósticos de muerte precoz en los enfermos con FQ, se observó que una clase social baja tenía un riesgo relativo de 2,75.

Existen diferentes sistemas de evaluación clínica que estiman la gravedad general de la enfermedad y predicen el pronóstico. Entre ellos, destacamos el







sistema de puntuación de Shwachman-Kulczycki, que tiene el problema de la subjetividad al desarrollarlo, aunque se demostró que se correlacionaba bien con los parámetros de función pulmonar, sobre todo en pacientes con enfermedad moderada o grave; y el sistema del Instituto Nacional de la Salud Americano (NIH), que valora además datos de función pulmonar y complicaciones, aunque es más complejo de realizar.

En la actualidad se dispone de cuestionarios específicos que intentan valorar el estado de salud de paciente con FQ y su calidad de vida, como el Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (cFQ-R). Este cuestionario está traducido al español y puede aplicarse a niños, a partir de los 6 años, a sus padres o cuidadores y adultos. Otros cuestionarios, como el St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) o el Respiratory and Systemic Symptoms Questionnaire (RSSQ) están diseñados para aplicarlos a pacientes adultos con patología pulmonar crónica y pueden ser de ayuda en algunos casos.



































# 5. DIAGNÓSTICO DE LA FIBROSIS QUÍSTICA

## 5.1. CRIBADO NEONATAL

En nuestro país, los programas de cribado neonatal (PCN) son los responsables del diagnóstico del 70-80% de nuevos casos, siendo el principal método de diagnóstico. Su implantación ha permitido un diagnóstico más temprano, permitiendo un tratamiento precoz, y mejorando tanto la calidad de vida como el pronóstico de la enfermedad. El estudio se inicia con la determinación de tripsina imnunorreactiva (TIR) mediante inmunofluorescencia en una muestra de sangre obtenida del talón del recién nacido. La técnica tiene una sensibilidad de 85,7% y una especificidad de 99,6%. Dependiendo del PCN, el estudio de un TIR elevado continúa con un análisis genético o un test de sudor.

































#### 5.2. TEST DEL SUDOR

En recién nacidos con un cribado neonatal positivo para la FQ, el test del sudor se debe realizar a partir de las tres semanas de vida con un peso ≥ 2,5 Kg, para que la cantidad de sudor sea suficiente para el análisis. Se debe realizar en unidades de referencia de FQ, y consiste en la estimulación mediante iontoforesis con pilocarpina. Un resultado ≥ 60 mmol/L es consistente con el diagnóstico de FQ. Un resultado entre 30-59 mmol/L es dudoso, se necesita un estudio genético ampliado en tales casos. Estos valores son también válidos para niños o adultos de cualquier edad con síntomas compatibles con FQ.

































# 5.3. ESTUDIO GENÉTICO

El estudio molecular del gen CFTR suele hacerse mediante kits comerciales que detectan algunas de las mutaciones más frecuentes en la población española. La European Concerted Action on Cystic Fibrosis recomienda detectar al menos el 80% de las mutaciones causantes de FQ en cada población para reducir el número de falsos negativos.

Tras el estudio genético de un neonato con TIR elevada son posibles tres resultados:

- Si se encuentran dos mutaciones causantes de FQ (diagnóstico positivo), se debe realizar el test del sudor y el estudio de segregación para comprobar que cada una de las dos mutaciones procede de uno de sus progenitores.
- Si se encuentra una sola mutación, también debe realizarse el test del sudor para determinar si se trata de un portador o un posible afecto de FQ, en cuyo caso se ampliaría el estudio molecular.
- Si no se encuentran mutaciones y el test del sudor es normal, el estudio se considera finalizado.

#### Criterios para el diagnóstico de FQ:

- Que concurra una o más de las siguientes circunstancias:
  - Uno o más rasgos fenotípicos característicos de FQ (tabla 1)
  - Historia de FQ en hermano o primo hermano
  - Cribado neonatal positivo
- Junto con evidencia de:
  - Test del sudor ≥ 60 mmol/L en dos o más ocasiones.
  - o Dos mutaciones causantes de FQ







o Diferencia de potencial nasal, es decir, diferencia de potencia eléctrica anormal de un extremo a otro de la superficie del epitelio nasal



































# 6. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Tras la instauración de los programas de cribado neonatal, estamos asistiendo a un gran cambio en las características clínicas de los niños diagnosticados de FQ, en los que no existen signos evidentes de enfermedad. A pesar de ello, continúa siendo fundamental conocer las manifestaciones de la FQ para realizar una prevención y tratamiento adecuados, con el fin de enlentecer su progresión y su ineludible deterioro.

Desde el punto de vista clínico, esta enfermedad puede cursar con diferentes manifestaciones (tabla 1).

































## A. Sinupatía o bronconeumopatía crónica manifestada por:

- Colonización/infección persistente por microorganismos encontrados habitualmente en pacientes con FQ: Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae, Pseudomonas aeruginosa, Stenotrophomonas maltophilia y Burkholderia cepacia
- Tos y producción de esputo purulento de forma crónica
- Alteraciones persistentes en radiografía de tórax: bronquiectasias, atelectasias, infiltrados, hiperinsuflación
- Obstrucción de las vías aéreas manifestada por sibilancias y atrapamiento aéreo
- Poliposis nasal o alteraciones de los senos paranasales
- Acropaquias o dedos en palillos de tambor: agrandamiento indoloro e insensible de las falanges terminales de los dedos de las manos y de los pies

#### B. Alteraciones gastrointestinales y nutricionales:

- Intestinales: íleo meconial, síndrome de obstrucción intestinal distal, prolapso rectal
- Pancreáticas: insuficiencia pancreática exocrina, pancreatitis aguda recurrente, pancreatitis crónica, alteraciones pancreáticas detectadas por técnicas de imagen
- Hepáticas: ictericia neonatal prolongada, hepatopatía crónica sugerida por el cuadro clínico o por características histológicas de cirrosis biliar focal o multilobulillar.
- Nutricionales: retraso de crecimiento (malnutrición proteico-calórica), hipoproteinemia y edema, complicaciones secundarias a déficit de vitaminas liposolubles.

#### C. Síndromes pierde-sal:

- Pérdida aguda de sal
- Alcalosis metabólica crónica

#### D. Alteraciones urogenitales en el varón:

Azoospermia obstructiva

Tabla 1. Características fenotípicas sugestivas de FQ





































La **edad de comienzo** de los síntomas respiratorios es muy variable. Algunos pacientes inician el cuadro clínico en la etapa neonatal o durante la lactancia, mientras que otros pueden permanecer asintomáticos prácticamente hasta la adolescencia o la etapa de jóvenes adultos. Los síntomas-signos digestivos y la deshidratación suelen aparecer en los dos primeros años de vida. Al nacimiento, o incluso intraútero, la enfermedad se puede presentar con obstrucción intestinal secundaria a íleo meconial o con ictericia, siendo infrecuente la presentación de sintomatología respiratoria en etapa tan temprana de la vida.

Durante la lactancia y en la etapa preescolar las manifestaciones respiratorias pueden comenzar en forma de tos seca, acompañándose a veces de dificultad respiratoria y sibilancias que sugieren el diagnóstico de bronquiolitis que, en muchos casos, se presenta fuera de la estación epidémica y no está producida por el virus sincitial respiratorio. Estos procesos no responden bien a la terapia habitual, haciéndose persistentes o recurrentes. Se aprecia un retraso en el crecimiento por mala absorción de vitaminas y nutrientes en el tracto gastrointestinal.

En la etapa escolar y en la adolescencia los pacientes pueden presentar tos blanda, emetizante y episodios de broncoespasmo. Con el paso del tiempo, las manifestaciones respiratorias se van haciendo más llamativas, especialmente cuando se desarrollan bronquiectasias y aparece tos productiva con esputo amarillento, verdoso y viscoso y se aíslan los microorganismos característicos de esta enfermedad. Algunos pacientes presentan neumonías de repetición acompañadas en muchas ocasiones de signos de hiperinsuflación pulmonar, y otros son etiquetados de asmáticos de mala evolución. Un 25-50% de enfermos

































con FQ pueden cursar con hiperreactividad bronquial. Las acropaguias, pueden aparecer con la progresión de la enfermedad y en relación muchas veces con la gravedad de esta. En las fases más avanzadas de la enfermedad están presentes hipertensión pulmonar y cor pulmonale.

## Las principales afectaciones según órgano:

- En el páncreas se produce una obstrucción de los conductos y una activación proenzimática de las secreciones exocrinas antes de llegar al duodeno. Este hecho desencadena una autodigestión pancreática con la formación de quistes y una reacción cicatrizal fibrótica, que da nombre a la enfermedad. La consecuencia es una diarrea crónica con esteatorrea por insuficiencia pancreática que, con los años, hace muy probable el desarrollo de diabetes, causada por insulinopenia progresiva secundaria a la pérdida gradual de tejido pancreático.
- En el <u>intestino</u> puede aparecer obstrucción en los primeros días de vida como consecuencia de un meconio anormalmente espeso, manifestación conocida como íleo meconial. Otras alteraciones pueden ser prolapso rectal y reflujo gastroesofágico.
- En el <u>sistema hepatobiliar</u> hay una obstrucción del flujo biliar en los canalículos, lo que conduce a una cirrosis biliar focal, patognomónica de la enfermedad. Puede evolucionar a cirrosis biliar multilobulillar que se manifiesta con hipertensión portal, varices esofágicas y posible insuficiencia hepática. Además, se presenta esteatosis hepática benigna. La ictericia neonatal colestásica prolongada puede ser un signo precoz de FQ.



































- En el aparato respiratorio hay una obstrucción bronquial que se manifiesta con silibancias y dificultad respiratoria, con una posterior infección crónica del árbol respiratorio. La consecuencia combinada de la obstrucción bronquial y las infecciones es la presencia de las bronquiectasias que se desarrollan precozmente. Finalmente se desarrolla una insuficiencia respiratoria con hipoxemia y progresiva instauración de hipertensión pulmonar.
- En el aparato genital masculino se produce una obstrucción de los vasos deferentes que tiene como consecuencia la infertilidad masculina.
- En las glándulas sudoríparas se produce pérdida de iones por el sudor, con alteraciones del equilibrio ácido-base de instauración aguda especialmente importantes en época estival (deshidratación, hiponatremia, hipocloremia, hipokalemia y alcalosis metabólica).
- En el <u>sistema óseo</u> la falta de vitamina D conduce a malabsorción, hipoxia en los huesos y osteoporosis, aumentando el riesgo de sufrir caídas.

Los grandes avances realizados en el diagnóstico, control y tratamiento de la FQ han generado una disminución acelerada de la morbimortalidad. De esta forma, es impensable actualmente observar formas clínicas con gran afectación del estado nutricional y respiratorio como ocurría en las décadas de los 70-80.

































# 7. TRATAMIENTO DE LA FIBROSIS QUÍSTICA

Los pilares básicos del tratamiento del paciente con FQ son: la rehabilitación respiratoria junto con otros tratamientos que mejoran el aclaramiento mucociliar, el tratamiento de la infección e inflamación crónica de la vía respiratoria, la terapia de reemplazo con enzimas pancreáticos en aquellos pacientes con insuficiencia pancreática y el soporte nutricional adecuado. Además de estos pilares básicos, estaría la detección precoz y tratamiento de las enfermedades asociadas a la FQ, como: diabetes, osteopenia y/o hepatopatía. Últimamente han aparecido nuevas terapias que buscan corregir la expresión del defecto genético.



































#### 7.1. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD PULMONAR

El objetivo básico del tratamiento consiste en prevenir o controlar la progresión de la enfermedad respiratoria para evitar o disminuir el daño pulmonar irreversible, marcador principal del pronóstico de la enfermedad.

## 7.1.1. Tratamientos que mejoran el aclaramiento de la vía aérea

# a. Agentes mucolíticos y osmóticos

#### Dornasa alfa o enzima DNasa recombinante (DNasa)

Destruye el ADN liberado por los neutrófilos de la vía aérea, que es el causante del aumento de la viscosidad de las secreciones. Administrado por vía nebulizada, disminuye la viscosidad del moco y facilita su eliminación. Su eficacia ha sido demostrada en la reducción de las reagudizaciones y en la mejoría del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1). También disminuye la inflamación producida por los neutrófilos.

Actualmente se recomienda en pacientes mayores de 6 años de edad con FEV1≥ 40%, con esputo especialmente viscoso y dificultad para su eliminación. Su uso en pacientes con enfermedad pulmonar leve puede ser una opción, ya que parece modificar la evolución de la función pulmonar. Igualmente debería considerarse en pacientes de cualquier edad ingresados por una reagudización. Presenta un buen perfil de tolerabilidad y seguridad, siendo sus efectos adversos más frecuentes la tos, faringitis y laringitis, los cuales son transitorios pese a la continuación del tratamiento.

La dosis habitual es una ampolla de 2,5 mg (2.500 UI)/2,5 ml (Pulmozyme®) nebulizada sin diluir una vez al día. Se recomienda administrar por la tarde al



































menos una hora antes de la fisioterapia, no debiéndose administrar antes de acostarse si provoca tos. Tampoco debe diluirse ni mezclarse con otros medicamentos en el nebulizador.

Dado su elevado coste se recomienda evaluar la respuesta a las 4 y 12 semanas de su instauración (aumento del FEV1≥10%), y si se decide mantener de forma continuada, hay evidencia de que una dosis única a días alternos es tan efectiva como la diaria.

# Suero salino hipertónico (SSH)

Restaura un adecuado volumen de líquido en la superficie de la vía aérea, mejorando de este modo la hidratación del moco. Se ha comprobado que reduce las exacerbaciones infecciosas y mejora el FEV1.

Se utiliza nebulizado, por lo general al 4-7%, dos veces al día, previamente a la fisioterapia. Las directrices actuales recomiendan el tratamiento mantenido en pacientes mayores de 6 años de edad, aunque se ha comprobado su utilización sin riesgo en lactantes y niños pequeños. Debe utilizarse por separado, y nunca como vehículo de administración del antibiótico inhalado. La dosis habitual es 4 ml de SSH 7% inhalado dos veces al día. Hay disponibles preparados comercializados: viales de 4 ml de SSH al 3% y 6% (Muconeb®), y viales de 5 ml de SSH al 7% más hialuronato de sodio al 0,1% (Hyaneb®). Este último mejora la tolerancia al sabor salado del SSH, así como la tos e irritación faríngea que produce en algunos pacientes.

Se recomienda el uso de DNasa y SSH simultáneamente ya que presentan diferentes mecanismos de acción. No se deben mezclar en el mismo nebulizador puesto que la DNasa puede ser inactivada por el SSH.

































- b. Fisioterapia respiratoria: es clave en el manejo respiratorio de la FQ. Todos los pacientes deben realizar al menos dos sesiones al día (al levantarse y al acostarse), aumentando la frecuencia según necesidad. El tipo de técnica varía, y depende de la edad y de las características particulares de cada paciente.
- c. Ejercicio: el ejercicio aeróbico ayuda a movilizar las secreciones.





































#### 7.1.2. Broncodilatadores

La obstrucción del flujo de aire es una característica central de la enfermedad pulmonar de la FQ. Muchos pacientes con FQ muestran algunos signos de hiperreactividad bronquial, documentados por una mejoría aguda del FEV1≥10% tras la administración de agonistas β2-adrenérgicos.

Los <u>agonistas β2-adrenérgicos de corta duración</u> están indicados:

- Antes de las sesiones de fisioterapia respiratoria y de ejercicio para facilitar la eliminación de las secreciones de las vías respiratorias.
- Antes de la inhalación de SSH nebulizado o de antibióticos para aquellos pacientes que desarrollan una constricción bronquial inespecífica a causa de estos medicamentos, para minimizar los síntomas y mejorar potencialmente la penetración y distribución de los fármacos en las vías respiratorias.
- Como medicación de rescate para los pacientes con FQ con signos o síntomas de hiperreactividad bronquial. El tratamiento en estos casos proporciona mejoría a corto plazo de la función pulmonar y alivio de los síntomas.



































## 7.1.3. Tratamiento de la inflamación brocopulmonar

La FQ se caracteriza por una intensa inflamación neutrofílica presente desde la época de recién nacido. El reto consiste en encontrar el equilibrio entre la reducción de la inflamación sin obstaculizar la defensa del huésped contra la infección crónica.

#### a. Macrólidos

Son fármacos capaces de modular la producción de citoquinas y la respuesta inmune, inhibir la síntesis de proteínas bacterianas, reducir la formación de biofilms y atenuar los factores de virulencia. Su efectividad ha sido demostrada en múltiples ensayos clínicos en pacientes con y sin infección por Pseudomonas aeruginosa, logrando reducir las exacerbaciones y la función pulmonar cuando se mantiene al menos 6 meses.

La <u>azitromicina</u> es el fármaco de elección y se aconseja su utilización en:

- Todos los pacientes ≥ 6 años con infección crónica por Pseudomonas aeruginosa. También estaría indicada en pacientes sin infección, pero con síntomas respiratorios persistentes o deterioro de la función pulmonar.
- A partir de los 6 meses de edad, tras el primer cultivo positivo para Pseudomonas aeruginosa, y hasta la erradicación de la misma.

Azitromicina logra altas concentraciones tisulares y larga vida media lo que permite su uso tres veces a la semana en una sola dosis diaria: 10 mg/kg, en pacientes con peso <40 kg; 250-500 mg, si peso >40 kg.































#### Precauciones:

- No debe iniciarse el tratamiento si el paciente presenta infección por micobacterias no tuberculosas (MNT). Antes de iniciar el tratamiento con azitromicina realizar, en todos los pacientes, un cultivo de esputo para examinar MNT, y repetirlo cada 3-6 meses. Los macrólidos son parte del régimen terapéutico frente a ellas, por lo que el tratamiento en monoterapia puede inducir resistencias.
- No iniciar tratamiento si los enzimas hepáticos superan dos veces el valor de referencia.
- Estudios recientes reflejan que el uso crónico de azitromicina puede disminuir la eficacia de la tobramicina tanto inhalada como intravenosa. Sin embargo, no hay un consenso en cuanto a cómo actuar al respecto.

#### b. Antiinflamatorios no esteroideos

El ibuprofeno a dosis elevadas consigue una mejoría radiológica y nutricional, reducción del número de hospitalizaciones y una recuperación significativa del FEV1. Sin embargo, su uso está ligado a importantes efectos secundarios (irritación gastrointestinal, sangrado, deterioro de la función renal...), aunque los beneficios podrían superar a las complicaciones. Así pues, se podría indicar en niños entre 6 y 7 años, con buena función pulmonar (FEV1> 60%), que no estén empleando otros medicamentos nefrotóxicos y con la necesidad de monitorización farmacocinética para asegurar concentración plasmática entre 50 y 100 mg/ml. La dosis recomendada es de 25-30 mg/Kg/dosis (hasta 1.600 mg), dos veces al día.





























#### c. Corticoides sistémicos

Diversos estudios demuestran que la prednisona, 1-2 mg/Kg, a días alternos y a largo plazo (≥ 4 años), frena el deterioro pulmonar y mejora los valores espirométricos, especialmente en niños con enfermedad pulmonar leve. Sin embargo, esta mejoría es transitoria y los efectos adversos importantes (hiperglucemia, osteoporosis, retraso en la curva estatural...). Por todo ello, los corticoides orales solo se utilizan en ocasiones muy concretas, no se recomienda su uso crónico. Actualmente, solo está probada una buena relación beneficio/ riesgo en la aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA), broncoespasmo grave intratable, enfermedad grave de la pequeña vía aérea y enfermedad terminal, siendo preferible utilizar preparados sin recubrimiento entérico.

En pacientes con reagudización respiratoria en la que predominan los signos/ síntomas "asmáticos", que responden a broncodilatadores, se utilizan dosis de 0,5-1 mg/kg/día de prednisona (máximo 60 mg/día) durante unos cinco días.

#### d. Corticoides inhalados

Aunque tienen un efecto antiinflamatorio directo sobre las células epiteliales bronquiales, la evidencia es insuficiente para establecer si son beneficiosos en la FQ, por lo que este tratamiento solo podría ser recomendado en pacientes con hiperreactividad bronquial documentada.































## 7.1.4. Tratamiento de la infección brocopulmonar

La terapia antibiótica en pacientes con FQ está dirigida a la prevención, erradicación y control de la infección respiratoria. El uso de antibióticos en FQ difiere de su uso en pacientes no afectos de la enfermedad, ya que la indicación del tratamiento antibiótico es menos restrictiva, tratándose, por lo general, los patógenos bacterianos aislados en las muestras respiratorias.

Los pacientes con FQ presentan particularidades farmacocinéticas diferentes a los individuos sanos, especialmente con los aminoglucósidos y los betalactámicos. El volumen de distribución de estos fármacos está aumentado, existe un mayor aclaramiento por vía renal y, en consecuencia, su vida media está disminuida. Por tanto, se deben establecer medidas destinadas a salvar estas diferencias, como son: el uso de dosis más elevadas que en pacientes sin FQ (tabla 1) y su administración durante períodos de tiempo más prolongados.

















Grupo o familia de antimicrobiano		Vía de administración	Pauta de administración en:		
			Niños(<50kg)	Adultos (>50Kg)	
Penicilinas	Piperacilina/ tazobactarm	IV	100 mg/kg/6 h	2-4 <sup>a</sup> g/6-8 h	
Cefalosporinas	Ceftazidima	IV	50-70 mg/kg/8 h	2 g/8 h	
	Cefepima	IV	50 mg/kg/8 h	2 g/8 h	
Otros beta- lactámicos	Aztreonam	IV o IM	50 mg/kg/8 h	1-2 g/6-8 h	
	Imipenem	IV o IM	15-25 mg/kg/6 h	1 g/6-8 h	
	Meropenem	IV	20-40 mg/kg/8 h	2 g/8 h	
	Doripenem	IV	No recomendado	0,5-1 g/8 h <sup>b</sup>	
Aminoglucósidos	Gentamicina	IV o IM	10-15 mg/kg/24 h	10-15 mg/kg/24 h	
	Tobramicina	IV o IM	5-10 mg/kg/24 h	5-10 mg/kg/24 h	
	Amikacina	IV o IM	30-35 mg/kg/24 h	30-35 mg/kg/24 h	
Quinolonas	Ciprofloxacino	Oral	15-20 mg/kg/12 h	0,75 g/12 h	
		IV	15-20 mg/kg/12 h	0,4 g/12 h	
	Levofloxacino	Oral	No definida	0,5 g/12 h	
		IV	No definida	0,75 g/24 h	

a. Expresado como piperacilina; b. Perfusión 4h; IV: intravenoso; IM: intramuscular; UI: unidades internacionales

IV o IM

Colistina

Tabla 1. Dosis recomendadas y vías de administración de los antibióticos empleados en la exacerbaciones por Pseudomonas aeruginosa.

20.000 UI/Kg/8 h











**Otros** 





PATROCINAN:















2.000.000 UI/8 h









En cuanto a la vía de administración, los antibióticos se pueden administrar por vía oral, inhalada o intravenosa, en función de la situación clínica del paciente, del patógeno aislado y de su antibiograma. El empleo de antibioterapia inhalada permite obtener un mayor depósito del fármaco a nivel local, en la vía aérea, a la vez que disminuye la exposición y el efecto tóxico en el resto del organismo, por lo que permite el empleo crónico. Además, con las nuevas formulaciones se pretende minimizar el riesgo de broncoespasmo. El inconveniente es que la terapia nebulizada aumenta sustancialmente el coste del tratamiento. En la actualidad, existen varios antibióticos comercializados para su administración por vía inhalatoria: aztreonam, colistina y tobramicina (tabla 2).

























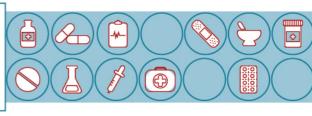








13 ABRIL - 29 NOVIEMBRE 2020 **ATENCIÓN** A PACIENTES EXTERNOS



Antibiótico	Dosis pediátrica	Dosis en adultos	Presentación	Efectos adversos	Observaciones
Aztreonam Iisina	≥ 6 años: misma dosis que en adultos	75 mg 3 veces al día durante 28 días (posterior periodo de descanso de 28 días: ciclos on/ off)	Cayston® vial 75 mg (polvo y disolvente) para inhalación (nebulizador e- flow Altera®)	Tos, broncoespasmo, congestión nasal, sibilancias, dolor faríngolaríngeo, pirexia, hemoptisis, disnea	
Colistina (colistimetato de sodio)	≥ 1 mes - 2 años: 0,5-1 MU 2 veces al día (máx. 2 MUI/día) ≥ 2 años: misma dosis que en adultos	1-2 MU 2 ó 3 veces al día (máx. 6 MU/día)	Promixin®, Colixin®, Colfinair®, Costimetato de sodio® viales 1 ó 2 MU de polvo para solución inhalación con nebulizador convencional o con motor según especialidad	Tos, broncoespasmo, nefrotoxicidad	- Precaución en pacientes con insuficiencia renal - 1 MU = 80 mg colistimetato sódico= 30 mg colistina base
Colistina (colistimetato de sodio) en polvo seco	< 6 años: sin datos ≥ 6 años: misma dosis que en adultos	125 mg (1.662.500 UI) 2 veces al día	Colobreathe® cáps 125 mg polvo seco para inhalación (nebulizador Turbospin®)	Tos, broncoespasmo, hemoptisis, nefrotoxicidad, neurotoxicidad, sobreinfección fúngica oral	
Tobramicina solución (TIS)	< 6 años: sin datos ≥ 6 años: misma que en adultos	300 mg 2 veces al día durante 28 días (posterior periodo de descanso de 28 días: ciclos on/ off)	Tobi®, Bramitob® amp 300 mg solución para inhalación (nebulizador Pari LC/Plus®)	Tos, broncoespasmo, hemoptisis, trastornos neuromusculare s, nefrotoxicidad y ototoxicidad	<ul><li>Vigilar función renal</li><li>No emplear en embarazo</li></ul>
Tobramicina polvo seco (TIP)	< 6 años: sin datos ≥ 6 años: misma que en adultos	112 mg (4 cáps 28 mg) 2 veces al día durante 28 días (posterior periodo de descanso de 28 días: ciclos on/ off)	Tobi Podhaler® cáps 28 mg polvo seco para inhalación (nebulizador Podhaler®)	Perfil de seguridad comparable a TIS	- TIP requiere menor tiempo de aplicación con respecto al TIS

Tabla 2. Antibióticos disponibles para uso inhalatorio en fibrosis quística































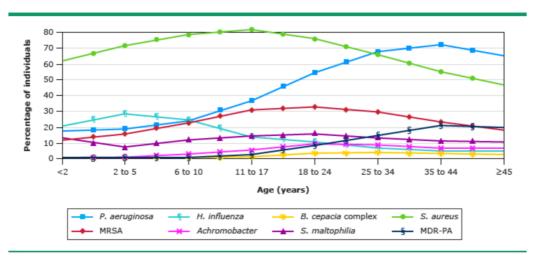




Los intentos por validar nuevos antibióticos inhalados y nuevos sistemas de administración para su uso son una constante. En un futuro cercano, se dispondrá de nuevos antibióticos inhalados que están en fase avanzada de desarrollo, como: amikacina liposomal, fosfomicina/tobramicina, levofloxacino solución y ciprofloxacino en polvo seco.

# Ecología de la infección y colonización en la fibrosis quística

Los pulmones del recién nacido con FQ son histológicamente normales. Sin embargo, ya en los primeros meses de vida algunos pacientes desarrollan una inflamación e infección endobronquial que, pese al tratamiento, progresa a la cronicidad. Los microorganismos que colonizan la vía aérea de los pacientes con FQ presentan una secuencia temporal relativamente establecida y asociada a la edad del paciente (figura 3).



The graph shows the proportion of individuals in various age groups who had positive cultures for each of these bacterial species during 2017.

P. aeruginosa: Pseudomonas aeruginosa; H. influenza: Haemophilus influenza; B. cepacia complex: Burkholderia cepacia complex; S. aureus: Staphylococcus aureus; MRSA: methicillin-resistant S. aureus; Achromobacter: Achromobacter xylosoxidans; S. maltophilia: Stenotrophomonas maltophilia; MDR-PA: multidrug-resistant P. aeruginosa.

Figura 3. Prevalencia de bacterias identificadas en las secreciones respiratorias de los pacientes con FQ por edad, Fuente: Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry: 2017 Annual Data Report, Bethesda, MD. Copyright © 2018 Cystic Fibrosis Foundation.

































En la fase inicial de la FQ es característica la presencia de Staphylococcus aureus y Haemophilus influenzae. Posteriormente la casi totalidad de los pacientes presentan colonización por Pseudomonas aeruginosa. En la actualidad se han identificado otros patógenos emergentes debido en parte a la mayor supervivencia de los pacientes y a la administración de antibióticos (tabla 3).

Microorganismo aislado	% pacientes
Staphylococcus aureus	70,7%
S. aureus meticilin resistente (MRSA)	25,9%
Pseudomonas aeruginosa	45,7%
P. aeruginosa multirresistente	8,2%
Burkholderia cepacia complex	2,5%
Achromobacter xylosoxidans	5,8%
Micobacterias no tuberculosas	12,7%

Tabla 3. Microorganismos aislados de las secreciones respiratorias de pacientes con FQ, todas las edades

En la <u>infección respiratoria por Pseudomonas aeruginosa</u> en FQ se diferencian 3 fases:

Infección inicial o primoinfección: se produce un primer cultivo positivo. Los cultivos negativos después del primer cultivo pueden indicar una infección inicial abortada o críptica o la erradicación tras el tratamiento antimicrobiano. Se considera erradicación cuando se obtienen, al menos, dos cultivos negativos realizados a partir de 1-2 semanas tras finalizar el tratamiento y, al menos, separados 2-4 semanas entre sí.





























- Infección intermitente: se obtienen resultados intermitentemente positivos y negativos en cultivos consecutivos después de una infección inicial. Puede reflejar una infección permanente con bajos niveles cuantitativos, heterogeneidad en la procedencia de las muestras, o erradicación aparentemente transitoria.
- Infección crónica: todos los cultivos son positivos. Aparecen colonias mucosas con diversidad de morfotipos, por la especialización y evolución adaptativa a las condiciones del medio endobronquial. Las exacerbaciones suelen coincidir con aumento de la carga bacteriana o variaciones antigénicas.

# a. Tratamiento de la primoinfección

Se recomienda, de forma global, un tratamiento precoz e intensivo ante un primer aislamiento como medida eficaz para evitar el deterioro en la función pulmonar. La monitorización del esputo es importante para identificar el microorganismo y determinar sus sensibilidades antibióticas.

El tratamiento frente a Pseudomonas aeruginosa es la piedra angular para controlar la progresión de la enfermedad respiratoria. A continuación, se detalla el tratamiento según el "Consenso español para la prevención y el tratamiento de la infección bronquial por Pseudomonas aeruginosa en el paciente con FQ". En el caso de otros microorganismos patógenos existe disparidad en las recomendaciones entre las diferentes guías.































#### Tratamiento de la primoinfección por Pseudomonas aeruginosa

#### Sin clínica:

- Colistina inhalada 1 mes, 0,5-2 millones unidades (MU), 2-3 veces día (grado de evidencia I-A) o tobramicina inhalada 28 días, 300 mg, 2 veces día o aztreonam inhalado 28 días, 75 mg, 3 veces día (I-A) ± ciprofloxacino oral 15-20 mg/kg 2 veces día 2-3 semanas (II-A).
- Realizar cultivo 1-2 semanas tras finalizar el tratamiento:
  - Si es negativo: prolongar la misma pauta de tratamiento continuo con colistina (máximo 3-6 meses) o con 1-3 ciclos on-off (28 días de tratamiento seguido del mismo periodo de descanso) con tobramicina o aztreonam (máximo 6 meses) (II-A).
  - Si es positivo: repetir la misma pauta de tratamiento o cambiar por otra combinación (ciprofloxacino + un antibiótico inhalado no utilizado en el primer ciclo) (III-A).
- Realizar un nuevo cultivo 1-2 semanas después de finalizar el tratamiento y, si continúa siendo positivo, aplicar el protocolo de la infección crónica (I-A).

Los protocolos de erradicación ensayados son muy variados, con pautas que incluyen antibióticos inhalados y orales. Si fracasan al menos 2 estrategias con esta pauta, se han propuesto antibióticos inhalados más intravenosos simultáneamente (I-B). Se debe diferenciar siempre entre la primoinfección en niños diagnosticados por cribado con poca lesión pulmonar y adultos o reciente reinfección por Pseudomonas aeruginosa. En niños con primoinfección es posible que sea suficiente un tratamiento de menor duración (1-3 meses).































#### Con clínica:

Seguir la recomendación de la infección crónica con exacerbación.

### b. Tratamiento de la infección bronquial crónica

En pacientes con infección bronquial crónica (IBC), el tratamiento está basado en la administración prolongada de antibióticos. El objetivo es romper el círculo vicioso de infección-inflamación, reduciendo la carga bacteriana y la respuesta inflamatoria.

## Tratamiento de la infección crónica por Pseudomonas aeruginosa

#### Clínica estable

- Colistina inhalada tratamiento continuo, 0,5-2 MU, 2-3 veces día / colistina inhalada en polvo seco, 1.662.500 UI (125 mg), 2 veces al día (III-A) o tobramicina inhalada en ciclos on-off cada 28 días, 300 mg, 2 veces al día / tobramicina inhalada polvo seco en ciclos on-off, 112 mg, 2 veces al día (I-A) o aztreonam inhalado en ciclos on-off cada 28 días, 75 mg, 3 veces al día (I-A).
- Mantener pauta inhalada mientras el beneficio/riesgo sea favorable. En afectación pulmonar moderada-grave o respuesta insuficiente en los ciclos on-off:
  - o Emplear los antibióticos inhalados de manera continua, alternando/ rotando sin periodos de descanso entre ellos o con intervalos off más cortos de 28 días (III-B).

































- Asociar un antibiótico oral o intravenoso con actividad antipseudomonas según sensibilidad, a demanda o en ciclos (cada 3-6 meses) (III-B).
- Agudización de la clínica:
  - Seguir la recomendación de la infección crónica con exacerbación.

# c. Tratamiento de la agudización de la infección crónica

Los pacientes con FQ en el curso de su enfermedad presentan reagudizaciones o exacerbaciones de la infección pulmonar crónica. Es importante tener presente que cada vez que una nueva infección endobronquial produce síntomas, lo que llamamos exacerbación aguda, se produce una caída en la función pulmonar, que el tratamiento antibiótico revierte sólo parcialmente y no logra volver a su nivel inicial. Así, con cada exacerbación se va reduciendo progresivamente la función pulmonar.

Se considera exacerbación aguda la presencia de al menos dos de los síntomas y signos siguientes:

- Modificación del volumen o color del esputo
- Aumento de la tos
- Malestar, fatiga o letargo
- Anorexia o pérdida de peso
- Disminución de la función pulmonar en un 10%
- Modificación radiográfica
- Aumento de disnea

Ante una exacerbación respiratoria, se deben intensificar las estrategias que favorecen la depuración de la vía aérea y utilizar antibióticos específicos. La cepa

































causante de las reagudizaciones suele ser, en la mayoría de los casos, la misma que en la fase estable, por lo que se puede iniciar un tratamiento empírico basado en los cultivos previos.

Si la exacerbación es leve-moderada, se usará la vía oral, en ciclos de 14 días. Si es grave o si los anteriores esquemas terapéuticos no lograron la mejoría esperada, el tratamiento se administrará por vía intravenosa a dosis altas durante 14-21 días según el microorganismo aislado y la respuesta clínica. En pacientes con afectación grave el tratamiento podrá ser más prolongado. En el tratamiento intravenoso, se recomienda el empleo combinado de diferentes antibióticos, con la finalidad de reducir la aparición de resistencias que podría, por el contrario, verse favorecida con la monoterapia. Se deben emplear fármacos con diferentes mecanismos de acción para aprovechar el efecto sinérgico. El régimen del tratamiento antibiótico puede ser hospitalario o domiciliario en función de la situación clínica del paciente, la gravedad de la exacerbación y el ambiente socio-familiar.

Los patógenos más frecuentemente implicados en las exacerbaciones son: Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus y Haemofilus influenzae.

### Tratamiento exacerbación por Pseudomonas aeruginosa

- Leve:
  - Tratamiento con un antibiótico oral con actividad antipseudomonas 2-3 semanas.
  - Valorar mantener tratamiento inhalado si ya estaba pautado (III-C).







#### Grave:

- Ceftazidima o cefepima iv + tobramicina o amikacina iv 2-3 semanas.
- Prolongar tratamiento intravenoso si no hay mejoría o existe afectación grave (3-4 semanas) (III-A). En ausencia de respuesta al tratamiento o en multirresistencia, adecuar el tratamiento combinado intravenoso al perfil de sensibilidad con penicilinas antipseudomonas (piperacilina/tazobactam), monobactámicos (aztreonam) o un carbapenem (imipenem, meropenem o doripenem) en combinación con un aminoglucósido o con una fluoroquinolona.

Las dosis pueden consultarse en la tabla 1.

### Tratamiento exacerbación por Staphylococcus aureus

#### Staphylococcus aureus meticilin sensible

- Leve: tratamiento oral con cloxacilina, amoxicilina-clavulánico, trimetroprimsulfametoxazol, doxiciclina o clindamicina, según sensibilidad, en monoterapia.
- Grave: cefazolina iv 100 mg/kg/día, dividido en 3-4 dosis, en pediatría; 1,5 g/6h
   o 2 g/8h en adulto.

#### Staphylococcus aureus meticilin resistente

- Leve: tratamiento oral con trimetroprim-sulfametoxazol, doxiciclina o clindamicina, según sensibilidad. Tratar con dos antibióticos simultáneamente (biterapia).
- Grave (uno de los siguientes):
  - vancomicina iv 60 mg/kg/día, en 3-4 dosis, dosis pediátrica; 45-60 mg/kg/día, en 3 dosis, en adultos.







- o linezolid iv/oral 30 mg/kg/día, en 3 dosis, en niños <12 años; 600mg/12h en adultos y niños > 12 años.
- o ceftarolina iv 45 mg/kg/día, en 3 dosis, dosis pediátrica; 600 mg/8h en adultos.

# Tratamiento exacerbación por Haemophilus influenzae

- Leve: amoxicilina/clavulánico oral 100 mg/kg/día, en 3 dosis, dosis pediátrica; 1g/8h en adultos.
- Grave: cefotaxima iv 200 mg/kg/día, en 4 dosis, en pediatría; 2 g/8h en adultos.

































### 7.1.5. Tratamiento de otras complicaciones respiratorias

Atelectasia: si la causa es un tapón de moco intrabronquial, se tratará con antibióticos intravenosos, broncodilatadores, mucolíticos y fisioterapia respiratoria intensiva. Si no hay respuesta al tratamiento, se puede realizar una fibrobroncoscopia para aspirar las secreciones espesas e instilar localmente DNasa o SSH.

<u>Infecciones de los senos paranasales</u>: suelen tratarse con un prolongado régimen de antibióticos. El desarrollo de pólipos, así como otros cambios estructurales de tipo patológico en el interior de los conductos nasales, pueden restringir el flujo aéreo y complicar el cuadro. Por este motivo, es frecuente utilizar la cirugía para tratar la obstrucción y limitar el desarrollo de nuevas infecciones. También se administran corticoides intranasales, como la fluticasona o la budesonida, para reducir la inflamación.

<u>Hemoptisis</u>: se produce por la erosión de las arterias bronquiales hipertrofiadas, dilatadas y tortuosas que vascularizan las bronquiectasias. Habitualmente, suele ser un signo de infección pulmonar o bien por el uso de fármacos antiinflamatorios no esteroideos o déficit de vitamina K. El tratamiento será corregir la causa precipitante y administrar antibióticos.

Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA): afecta a un 2-10% de los pacientes, y se produce como resultado de una reacción de hipersensibilidad al hongo Aspergillus fumigatus. Su diagnóstico se dificulta por la similitud de los síntomas y signos con una exacerbación respiratoria, y se manifiesta por un deterioro clínico y funcional que no responde al tratamiento habitual. El tratamiento de elección son los corticoides sistémicos y antifúngicos (itraconazol,

























voriconazol o anfotecinina B lipídica nebulizada). En casos resistentes a corticoides, se puede utilizar el anticuerpo monoclonal omalizumab (anti-IgE), aunque no tiene indicación autorizada.

<u>Insuficiencia respiratoria:</u> conforme se agrava la función pulmonar, puede requerirse soporte respiratorio mecánico. Por las noches, algunos pacientes deben usar máscaras especiales que actúan empujando el flujo aéreo hasta los pulmones. La ventilación no invasiva mediante máscara nasal y presión positiva (variable positive airway pressure, VPAP), ayuda a prevenir, durante el sueño, caídas significativas en los niveles sanguíneos de oxígeno. En casos severos, puede ser necesario implementar formas invasivas de asistencia respiratoria con intubación endotraqueal.

Trasplante pulmonar: es la última opción terapéutica en aquellos pacientes con enfermedad pulmonar muy avanzada. El trasplante está indicado: insuficiencia respiratoria con hipercapnia grave y/o hipoxemia, FEV1<30%, deterioro de la función pulmonar progresiva, hipertensión pulmonar grave, aumento y duración de las exacerbaciones pulmonares graves, y hemoptisis masiva recurrente. La infección por Burkholderia cenocepacia empeora el pronóstico del trasplante, y en ocasiones es una contraindicación del mismo. Aunque el trasplante de un único pulmón es viable en otras enfermedades, en los pacientes con FQ ambos deben ser reemplazados ya que, de otro modo, las bacterias alojadas en el órgano remanente podrían infectar a aquel que ha sido trasplantado. Asimismo, puede practicarse simultáneamente un trasplante de páncreas o de hígado con el propósito de mejorar la enfermedad hepática o la diabetes.





























### 7.2. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD GASTROINTESTINAL

### 7.2.1.Insuficiencia pancreática

La insuficiencia pancreática es la complicación gastrointestinal más frecuente en FQ. Está presente en alrededor del 85% de los pacientes requiriendo terapia enzimática sustitutiva para conseguir las mínimas pérdidas fecales de grasas, vitaminas, proteínas y ácidos biliares, mejorando así la digestión y la absorción de alimentos y vitaminas liposolubles. El objetivo del tratamiento debe ser controlar los síntomas, para mejorar la esteatorrea hasta niveles razonables, y conseguir una nutrición, crecimiento y desarrollo normales.

En la actualidad se emplean microesferas que contienen lipasa, amilasa y proteasa protegidas por una cubierta entérica resistente al pH ácido del estómago para conseguir altos niveles en duodeno. La dosificación es por unidades de lipasa, y puede realizarse de diferentes formas. Por lo general se siguen las recomendaciones según la edad del paciente:

- Lactantes: 2.000 a 4.000 U de lipasa por 120 ml de fórmula o lactancia materna.
- Niños < 4 años: 1.000 U de lipasa por Kg de peso y comida como inicio.
- Niños > 4 años y adultos: 500 U de lipasa por Kg de peso y comida hasta un máximo de 2.500 U de lipasa por Kg de peso y comida para todas las edades.

La dosificación por gramos de grasa ingerida es menos práctica pero más fisiológica:

Lactantes: 450 a 900 U de lipasa por gramo de grasa ingerida.





























Resto de edades: 500 a 4.500 U de lipasa por gramo de grasa ingerida (media 1.800 U de lipasa/g de grasa). No es aconsejable sobrepasar el límite de 4.000 U de lipasa /g de grasa.

En cualquier caso, la dosificación de enzimas debe ser individualizada en cada paciente, según el grado de esteatorrea y según la ingesta alimentaria, y nunca debe sobrepasarse la dosis de 10.000 unidades de lipasa/Kg/día. La forma más conveniente para ajustar la terapia enzimática sustitutiva es comprobando su eficacia con el estudio de grasas en heces mediante la prueba de la elastasa fecal.

Es necesario que el paciente tome enzimas pancreáticos con todas las comidas. Dependiendo de la duración de la misma, las enzimas se administran al comienzo (inicio de efectividad en 30-40 minutos), o se dividen en una mitad o 2/3 al principio, y un tercio o mitad al final. Una dosificación adecuada permite una dieta sin restricciones, variada y con el aporte energético necesario para cubrir todas las necesidades del paciente. Se debe evitar masticar o triturar las microesferas, y si fuera necesario abrir las cápsulas que las contienen, es mejor darlas con zumo o agua, ya que con líquidos alcalinos se disuelve la cubierta entérica. Tampoco es conveniente mezclar los gránulos de enzimas con la comida o leche, dado que al llegar al intestino pueden estar inactivadas.

El tratamiento enzimático suele ser bien tolerado y los efectos secundarios suelen ser infrecuentes. Las reacciones adversas más frecuentes son las de naturaleza gastrointestinal tales como estreñimiento, molestias digestivas, náuseas y estomatitis. También pueden producir hiperuricemia e hiperuricosuria. El contacto con la mucosa oral puede producir úlceras bucales, por lo que es



























conveniente inspeccionar la boca de los niños después de las tomas de alimento en busca de microesferas olvidadas que puedan provocar ulceraciones. La ingestión de altas concentraciones de enzimas pancreáticas ha sido asociada con el desarrollo de colonopatía fibrosante y estenosis colónica. En pacientes que requieren altas dosis de enzimas debe considerarse la posibilidad de hiperacidez gástrica; en tales casos, la administración de bloqueantes H2 permite disminuir el elevado requerimiento enzimático.

En España existe un preparado comercializado, Kreon®, con varias presentaciones: cápsulas de 10.000 y 25.000 U, y granulado gastrorresistente con cucharita dosificadora de 5.000 U.

















# 7.2.2.Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)

La ERGE parece ser más común en los individuos con FQ en comparación con la población general. Entre un 30-40% de los individuos con FQ presentan ERGE sintomática, y hasta un 90% de los individuos con enfermedad pulmonar grave presentan una ERGE "silenciosa" detectada mediante la monitorización esofágica. La inhibición de la secreción de ácido gástrico mediante los inhibidores de la bomba de protones es una estrategia de tratamiento apropiada.

# 7.2.3. Afectación hepatobiliar

El tratamiento se basa en la administración de ácido ursodeoxicólico, dirigido a disminuir la viscosidad de la secreción biliar y obtener una bilis más fluida y menos tóxica por ser más rica en ácidos biliares hidrofílicos. La dosis recomendada es de 20-30 mg/kg/día repartido en 2-3 dosis. Resulta efectivo en pacientes con enfermedad leve o moderada, pero no si existe cirrosis, describiéndose normalización de las alteraciones analíticas. De todos modos, su uso es controvertido en el momento actual ya que no hay evidencia de que prevenga el desarrollo de la enfermedad ni detenga la progresión hacia cirrosis e hipertensión portal.

### 7.2.4.Diabetes

La diabetes que suele acompañar la FQ se trata con insulina, no se ha demostrado la eficacia y seguridad de los hipoglucemiantes orales. Se recomienda realizar la prueba de sobrecarga oral de glucosa para su cribado, ya que la glucemia en ayunas o la hemoglobina glicosilada tienen baja sensibilidad







en estos pacientes. El tratamiento debe iniciarse en cuanto se establezca el diagnóstico de diabetes, ya que, según algunos estudios, el estado prediabético se asocia a un declive insidioso de la función pulmonar que puede ser reversible con el tratamiento insulínico. Las pautas de tratamiento insulínico deben ser individualizadas.





































### 7.3. SOPORTE NUTRICIONAL

A pesar de tratar la malabsorción y la infección pulmonar adecuadamente, la desnutrición sigue siendo un problema en los enfermos con una afectación respiratoria moderada-severa. El buen estado nutricional influye positivamente tanto en la calidad de vida como en la supervivencia.

Una evaluación nutricional completa debe incluir: datos antropométricos, análisis de la composición corporal, estado de desarrollo puberal, evaluación bioquímica, aspectos psicosociales, de la conducta alimentaria y, fundamentalmente, la adherencia del paciente a las recomendaciones nutricionales y a la ingesta de enzimas pancreáticas. Dicha evaluación se realizará al menos cada 3 meses hasta los dos años de edad y luego, 1 vez al año de forma independiente a los controles pediátricos habituales. La identificación de pacientes en riesgo nutricional va a permitir iniciar soporte nutricional de forma precoz. El objetivo es conseguir una ingesta adecuada en todo momento, tanto en periodos de remisión como durante las exacerbaciones, que logre un balance positivo de energía.

En los pacientes con FQ existen múltiples causas que favorecen un balance negativo: factores genéticos, ingesta energética disminuida, pérdidas aumentadas, aumento del gasto energético, inflamación tisular mantenida e infección crónica con exacerbaciones frecuentes, y la existencia de glucosuria o hepatopatía asociada a la enfermedad. No existe un método exacto para establecer los requerimientos de energía de un individuo. La ingesta energética de cada paciente se evaluará en base al crecimiento adecuado y a los depósitos grasos. En líneas generales, se recomienda administrar una dieta que proporcione

































120-150% de las calorías diarias recomendadas, alta en proteínas y que no esté restringida en grasas u otros ingredientes, ricas en sal, vitaminas, minerales y con aporte de enzimas pancreáticas si es necesario.

Debido a la insuficiencia pancreática y la malabsorción de grasa se reduce la absorción de las vitaminas liposolubles (A, D, E y K) y la suplementación se considera un estándar de atención en todos los pacientes desde el momento del diagnóstico. En la tabla se muestran las recomendaciones diarias sobre la suplementación con vitaminas liposolubles según los consensos europeo y americano.

CONSENSO EUROPEO				
	Suplementación	Dosis/día	Control	
Vitamina A	IPE	4.000- 10.000 UI	Niveles séricos	
Vitamina E	Todos	100 – 400 UI	Niveles séricos	
Vitamina D	IPE y baja exposición solar	400 – 800 UI	Niveles séricos	
Vitamina K	IPE, colestasis, ab prolongada	1 mg/día o 10 mg/	PIVKA II, insuficiencia	
	y resección intestinal	semana	pancreática	

IPE: insuficiencia pancreática exocrina; ab: antibioticoterapia; PIVKA II: proteína inducida por carencia de vitamina K o antagonista II

CONSENSO AMERICANO				
	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

En cuanto a las vitaminas hidrosolubles, algunos pacientes desarrollan queilitis y otras deficiencias por escaso aporte de vitamina B. Los aportes

































extraordinarios de vitamina C pueden ser útiles en casos de exacerbaciones respiratorias. Además, esta vitamina favorece el buen funcionamiento del canal de cloro y su deficiencia pudiera ser más frecuente de lo que se reconoce.

Existen preparados comercializados, que contienen vitaminas liposolubles, hidrosolubles y antioxidantes, Aquadek's® (comprimidos o gotas), que permiten simplificar el tratamiento y facilitar el cumplimiento. Sin embargo, algunos pacientes precisan suplementos adicionales de vitamina D, entre otros, por lo que la suplementación debe individualizarse según niveles séricos.

En relación a los minerales, las pérdidas de sodio en los pacientes con FQ pueden llegar a ser importantes, especialmente en verano, llegando a desencadenar deshidratación hiponatrémica y otros trastornos. Para su prevención es importante administrar hasta 500 mg diarios de sal en menores de 2 años, entre 1 y 4 gramos en niños, y hasta 6 gramos en adolescentes y adultos. También es conveniente administrar hierro cuando los niveles de ferritina son inferiores a 20 ng/ml. Sin embargo, un aporte excesivo puede favorecer la actividad inflamatoria de Pseudomonas aeruginosa. La administración de calcio es fundamental, la dosis oscila desde 500 mg/día en lactantes, hasta 1.500 mg/ día. El déficit de zinc se presenta en muchos casos desde el diagnóstico por cribado neonatal, por ello es importante hacer un diagnóstico temprano e iniciar cuanto antes la suplementación. El uso de un suplemento vitamínico que contenga zinc suele ser suficiente.

































Finalmente, para prevenir y/o tratar el retraso del desarrollo es fundamental:

- Optimizar el aporte energético y graso, adecuándolo a la suplementación enzimática.
- Administrar suplementos energéticos mediante soporte nutricional enteral, especialmente en caso de exacerbaciones, anorexia o riesgo de malnutrición.















# 7.4. TRATAMIENTO CON REPARADORES DE LA PROTEÍNA CFTR

Desde la secuenciación del gen CFTR en el año 1989 como causante de la FQ, la investigación se ha centrado en el desarrollo de terapias que corrijan el defecto en la función de dicho receptor. Así pues, actualmente estamos asistiendo a una revolución en el manejo de los pacientes con FQ, pasando del tratamiento sintomático que enlentece la progresión de la enfermedad, al tratamiento reparador del defecto básico que modifica la progresión de la enfermedad.

Los fármacos reparadores o moduladores actúan mejorando la funcionalidad de la proteína CFTR. El objetivo de este tratamiento es ralentizar el deterioro de la función pulmonar y prevenir la aparición de exacerbaciones pulmonares por el deterioro acelerado que producen en los pulmones y el impacto en la supervivencia de los pacientes con FQ.

Dentro del desarrollo de estos fármacos, se han identificado dos grandes grupos:

- Correctores de la proteína CFTR: corrigen el tráfico de la proteína con defectos en el plegamiento (mutación clase II, como la F508del) hasta la membrana celular donde podría hacer su función casi con normalidad. Es decir, aumentan la cantidad de proteína "funcional" en la superficie de la célula apical.
- Potenciadores de la proteína CFTR: tienen por diana la proteína CFTR que está en la superficie celular, con objeto de mejorar su función. Pueden actuar por tanto sobre las mutaciones clase III, IV, V y VI.























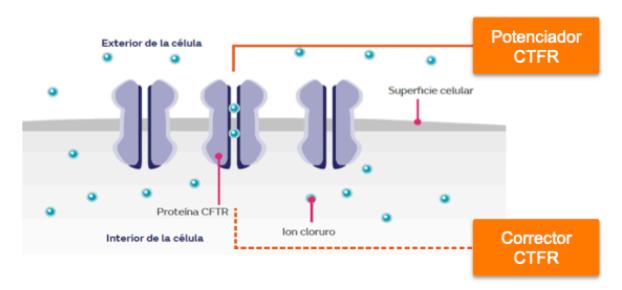












En la actualidad hay múltiples moduladores del CFTR en investigación, tres de ellos ya se encuentran disponibles en España: ivacaftor, lumacaftor/ivacaftor y tefacaftor/ivacaftor. Recientemente la FDA acaba de aprobar una nueva terapia con elexacaftor en combinación con tefacaftor e ivacaftor.



































### **7.4.1.** Ivacaftor

Ivacaftor (Kalydeco®) es un potenciador de CFTR autorizado para el tratamiento de pacientes con FQ de 2 años de edad o mayores que presenten alguna de las mutaciones de apertura (clase III): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N o S549R en al menos un alelo del gen CFTR. Asimismo, está indicado para adultos que presenten una mutación R117H.

Está disponible en comprimidos de 150 mg y como granulado en sobre de 50 mg o 75 mg. La posología recomendada es la siguiente:

- ≥ 2 años: 50 mg/12h si peso < 14kg, 75 mg/12h si peso entre 14 y 25 kg.
- ≥ 6 años o mayores que pesen al menos 25 kg: 150 mg/12h.

Las tomas se deben hacer coincidiendo con la ingesta de comida rica en grasas debido al aumento de exposición sistémica (de 2 a 4 veces) que ello produce.

Ivacaftor se metaboliza principalmente a través del citocromo CYP3A4, siendo el metabolito M1 (hidroximetil ivacaftor) farmacológicamente activo. Se elimina fundamentalmente por vía biliar. En pacientes con insuficiencia hepática (IH) moderada la dosis debe reducirse a una vez al día. No se recomienda en pacientes con IH grave. No requiere ajuste en insuficiencia renal (IR) leve o moderada, sólo precaución en IR grave.

Los inhibidores del CYP3A4 producen un aumento significativo del AUC de ivacaftor. En caso de que ivacaftor se deba administrar con inhibidores potentes del CYP3A4 (p.ej. ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromicina, claritromicina) se recomienda administrar la dosis indicada en la posología (150 mg, 75 mg o 50 mg dependiendo del peso del paciente) dos veces por semana. Cuando se administra con inhibidores moderados del CYP3A4 (p. ej. fluconazol,



































eritromicina) la dosis se debe reducir a una vez al día. No se recomienda su uso si el paciente está recibiendo inductores potentes del CYP3A4 (p.ej. rifampicina, rifabutina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína, hierba de San Juan). Asimismo, ivacaftor y su metabolito M1 inhiben el CYP3A y la glicoproteína P, por lo que puede producir interacciones clínicamente relevantes con otros medicamentos.

Las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos fueron cefalea, dolor bucofaríngeo, infección en las vías respiratorias altas, congestión nasal, dolor abdominal, diarrea y aumento de transaminasas (se recomienda monitorizar cada 3 meses el primer año, y luego anualmente). Se han notificado casos de cataratas en pacientes pediátricos tratados con ivacaftor, por lo que se recomienda realizar exploraciones oftalmológicas basales y de seguimiento en los pacientes pediátricos que inician tratamiento.

# 7.4.2.Lumacaftor/ivacaftor:

Combinación del corrector de la proteína CFTR lumacaftor con el potenciador ivacaftor. Lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®) está indicado en el tratamiento de pacientes con FQ de 6 años de edad o mayores homocigotos para la mutación F508del del gen CFTR.

Está disponible en forma de comprimidos que contienen una combinación de dosis fija de 100 mg lumacaftor/125 mg ivacaftor, y 200 mg lumacaftor/125 mg ivacaftor. La posología recomendada es la siguiente:

6 a 11 años: 2 comprimidos de 100/125 mg cada 12 horas, esto es, 400 mg de lumacaftor/500 mg de ivacaftor dosis total diaria.































≥ 12 años: 2 comprimidos de 200/125 mg cada 12 horas, esto es, 800 mg de lumacaftor/500 mg de ivacaftor dosis total diaria.

Su administración también debe acompañarse de comida rica en grasas.

Ambos fármacos presentan una alta unión a proteínas plasmáticas (99%). Lumacaftor se elimina a través de las heces principalmente como fármaco inalterado. Es un inductor potente del CYP3A y en administración concomitante con ivacaftor da lugar a una reducción considerable de la exposición sistémica de este último, lo que justifica que la dosis de ivacaftor sea superior a la utilizada en monoterapia para las mutaciones de clase III. Se recomienda reducir la dosis diaria total en pacientes con IH moderada o grave (tabla 4). No se recomienda ajuste de dosis en IR leve o moderada, pero sí precaución en IR grave.

Insuficiencia hepática	Ajuste de dosis	Dosis diaria total
Leve (Child-Pugh Clase A)	No requiere ajuste	6 a 11 años 400 mg de lumacaftor + 500 mg de ivacaftor 12 años y mayores 800 mg de lumacaftor + 500 mg de ivacaftor
Moderada (Child-Pugh Clase B)	6 a 11 años 2 comp 100 mg/125 mg por la mañana + 1 comp 100 mg/125 mg por la noche (12 h más tarde)  ≥ 12 años 2 comp 200 mg/125 mg por la mañana + 1 comp 200 mg/125 mg por la noche (12 h más tarde)	6 a 11 años 300 mg de lumacaftor + 375 mg de ivacaftor ≥ 12 años 600 mg de lumacaftor + 375 mg de ivacaftor
Grave (Child-Pugh Clase C)	6 a 11 años 1 comp 100 mg/125 mg por la mañana + 1 comp 100 mg/125 mg por la noche (12 h más tarde)  ≥12 años 1 comp 200 mg/125 mg por la mañana + 1 comp 200 mg/125 mg por la noche (12 h más tarde)	Pacientes de 6 a 11 años.  200 mg de lumacaftor + 250 mg de ivacaftor o una dosis diaria reducida  ≥ 12 años  400 mg de lumacaftor + 250 mg de ivacaftor o una dosis diaria reducida

Tabla 4. Recomendaciones de administración lumacaftor/ivacaftor en pacientes con insuficiencia hepática















La combinación de lumacaftor/ivacaftor presenta un número considerable de posibles interacciones con otros fármacos y sustancias. El efecto neto esperado de la combinación es una indución del metabolismo a través del CYP3A. Se han descrito interacciones clínicamente relevantes tras la administración concomitante de antifúngicos azoles, inmunosupresores y anticonceptivos orales.

La mayor parte de los efectos adversos comunicados en los ensayos pivotales afectan al aparato respiratorio y al gastrointestinal. A destacar las anomalías hepáticas (elevación de las transaminasas y hepatitis colestásica), los acontecimientos adversos de tipo respiratorio (malestar torácico, disnea y respiración anormal), los trastornos menstruales y el incremento de presión arterial. Al inicio del tratamiento se ha detectado que ciertos pacientes pueden presentar una disminución de la función respiratoria, y síntomas relacionados como la disnea pueden empeorar, hecho que se debe advertir al paciente. También se han notificado casos de cataratas.

Durante el tratamiento se recomienda la evaluación de las pruebas de función hepática (basal y periódicamente), realizar exámenes oftalmológicos en pacientes menores de 18 años (antes y durante el tratamiento), así como monitorizar de la presión arterial.

### 7.4.3.Tezacaftor/ivacaftor

Combinación del corrector de la proteína CFTR tezacaftor con el potenciador Tezacaftor/ivacaftor (Symkevi®) está indicado en una pauta de administración combinada con comprimidos de 150 mg de ivacaftor para el tratamiento de pacientes con FQ de 12 años de edad o mayores homocigotos















para la mutación F508del o heterocigotos para la mutación F508del con una segunda mutación de función residual de entre las siguientes: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G $\rightarrow$ A, 3272- 26A $\rightarrow$ G, y 3849+10kbC $\rightarrow$ T.

Está disponible en forma de comprimidos que contienen una combinación de dosis fija de 100 mg de tezacaftor y 150 mg de ivacaftor. La posología recomendada es de un comprimido 100 mg/150 mg tezacaftor/ivacaftor seguido de un comprimido de ivacaftor 150 mg 12 horas después. La administración de ambos debe acompañarse de una comida rica en grasa.

Tanto ivacaftor como tezacaftor se metabolizan a través del CYP3A4/5 y se eliminan principalmente a través de las heces, siendo la cantidad excretada vía renal mucho menor. Se recomienda reducir la dosis diaria total en pacientes con IH moderada. En caso de IH grave, no se recomienda el uso de la combinación, a menos que el beneficio supere los posibles riesgos, en cuyo caso se debe reducir la dosis y considerar la necesidad de ampliar el intervalo de administración (tabla 5). No se recomienda ajuste de dosis en IR leve o moderada, pero sí precaución en IR grave.

































Insuficiencia hepática	Mañana	Noche
Leve (Child-Pugh Clase A)	No requiere ajuste	No requiere ajuste
Moderada (Child-Pugh Clase B)	1 comp 100 mg de tezacaftor/150 mg de ivacaftor una vez al día	No tomar la dosis de 150 mg ivacaftor
Grave (Child-Pugh Clase C)	Dosis inicial: 1 comp 100 mg de tezacaftor/150 mg de ivacaftor una vez al día.  Modificar los intervalos de administración en función de respuesta clínica y tolerabilidad	No tomar la dosis de 150 mg ivacaftor

Tabla 5. Recomendaciones de administración tezacaftor/ivacaftor en pacientes con insuficiencia hepática

Se debe ajustar la dosis de tezacaftor/ivacaftor y de ivacaftor (tabla 6) cuando se utilice con inhibidores moderados de CYP3A (p. ej., fluconazol, eritromicina).

	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4*
Dosis de la mañana				
Comp. tezafactor/ivacaftor 100/150 mg				
Comp. ivacaftor 150mg				
Dosis de la noche				
Comp. ivacaftor 150mg				

<sup>\*</sup>Continuar con 100 mg de tezacaftor/150 mg de ivacaftor o con 150 mg de ivacaftor en días alternos Tabla 6. Ajuste de dosis en el uso concomitante con inhibidores moderados CYP3A

En administración concomitante con inhibidores potentes de CYP3A (p. ej., ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromicina y claritromicina), la dosis se debe ajustar a un comprimido de tezacaftor/ivacaftor dos veces a la semana, que se tomarán a intervalos de 3 a 4 días. La dosis de la noche de ivacaftor no se debe tomar. No se debe administrar tezacaftor/ivacaftor con inductores potentes del CYP3A ya que reducen la eficacia del mismo.







































En general, es importante tener en cuenta que existen interacciones con potencial relevancia clínica, algunas que resultan en una contraindicación de administración concomitante y otras que requieren ajuste de dosis. A destacar que a diferencia de lumacaftor/ivacaftor, tezacaftor/ivacaftor no presentan una interacción clínicamente relevante con anticonceptivos hormonales.

Desde el punto de vista de seguridad, el tratamiento con tezacaftor/ivacaftor es generalmente bien tolerado y la mayor parte de las reacciones adversas reportadas corresponden a las ya descritas para ivacaftor en monoterapia incluyendo la elevación de transaminasas y la aparición de opacidades del cristalino y cataratas. En este sentido, aunque no se dispone de comparaciones directas, los resultados observados sugieren que se tolera mejor que lumacaftor/ ivacaftor. En particular, con tezacaftor/ivacaftor no se observaron efectos respiratorios ni caídas bruscas del FEV1, ni tampoco incrementos de la presión arterial. Además, el riesgo de interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes es considerablemente menor con tezacaftor/ivacaftor que con lumacaftor/ivacaftor.

Las recomendaciones de monitorización de seguridad del tratamiento con tezacaftor/ivacaftor incluyen la evaluación de las pruebas de función hepática (basal y al menos cada 3 meses durante el primer año, anualmente después), así como exámenes oftalmológicos en menores de 18 años antes del inicio del tratamiento y durante el mismo.

Ni tezacaftor/ivacaftor en combinación con ivacaftor ni lumacaftor/ivacaftor se han estudiado en pacientes con FQ trasplantados, por lo que no se recomienda





























su uso. Existe la posibilidad de interacciones clínicamente relevantes con inmunosupresores.

# 7.4.4. Elexacaftor/lumacaftor/ivacaftor

Elexacaftor es un corrector de la proteína CFTR de nueva generación. Ha sido aprobado recientemente por la FDA en combinación con tezacaftor e ivacaftor (Trikafta®) para pacientes ≥ 12 años homocigotos para la mutación F508del o heterocigotos para la mutación F508del con una mutación de función residual. Actualmente está en evaluación por la EMA. La triple terapia supone un nuevo abordaje con resultados prometedores para los pacientes con FQ en los que los regímenes anteriores no fueron eficaces.

Se presenta en forma de comprimidos que contienen una combinación de dosis fija de 100 mg de elexacaftor, 50 mg de tezacaftor y 75 mg de ivacaftor. La posología recomendada es de dos comprimidos (elexacaftor 200 mg/tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg) por la mañana, seguidos de un comprimido de ivacaftor 150 mg por la noche, 12 horas después. Presenta un buen perfil de seguridad y tolerabilidad.

# 7.4.5. Valor terapéutico de los moduladores CTFR

Recientemente el Ministerio de Sanidad ha puesto en marcha el programa VALTERMED, un sistema de información para determinar el valor terapéutico en la práctica clínica real de los medicamentos de alto impacto sanitario y económico en el Sistema Nacional de Salud (SNS).































En este contexto, en diciembre del 2019 se publicó el "Protocolo farmacoclínico del uso de lumacaftor/ivacaftor 100/125 (Orkambi 100/125®) y de tezacaftor 100 mg e ivacaftor 150 mg (Symkevi®) + ivacaftor 150 mg (Kalydeco®) en el tratamiento de la fibrosis quística en el SNS". La presentación de lumacaftor/ivacaftor 200/125 mg (para pacientes ≥12 años) queda fuera de dicho protocolo puesto que tiene resolución expresa de no financiación en el SNS. En dicho protocolo se establecen los criterios de selección de pacientes, así como las variables de resultado según los objetivos recogidos en el acuerdo de pago por resultados vigente.

### Selección de pacientes

Se consideran candidatos a iniciar el tratamiento aquellos pacientes que cumplan todos los criterios siguientes, que deberán ser adecuadamente documentados:

### LUMACAFTOR/IVACAFTOR 100/125 mg (Orkambi®):

- 1. Edad entre 6 y 11 años y clinicamente estable.
- 2. Pacientes con diagnóstico confirmado de FQ homocigotos para la mutación F508del en el gen CFTR.

TEZACAFTOR/IVACAFTOR 100/150 mg (Symkevi®) + IVACAFTOR 150 mg (Kalydeco®)

- 1. Edad mayor a 11 años y clínicamente estable.
- Pacientes con diagnóstico confirmado de FQ homocigotos para la mutación F508del o heterocigotos para la mutación F508del con una de las siguientes mutaciones en el gen CFTR: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G,







711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G y 3849+10kbC→T.

#### Variables de resultado

Según objetivos recogidos en el acuerdo de pago por resultados, se realizarán mediciones a las 24, 48 y 72 semanas desde el inicio del tratamiento.

### A. Las variables respuesta a evaluar son:

- A.1. El porcentaje predicho del volumen espiratorio forzado en un segundo (ppFEV1) no decae en un porcentaje absoluto mayor del 5% respecto a la valoración previa al inicio del tratamiento en pacientes de 6 años y mayores.
- A.2. Exacerbaciones pulmonares (EP). Evaluaciones ajustadas a práctica clínica, pudiendo existir una variación de +/- 4 semanas sobre el momento previsto:
  - a) Medición a las 24 semanas:
- a.1) Hay una reducción de al menos una EP con hospitalización y/o tratamiento antibiótico IV en el periodo 0- 24 semanas, respecto a las mismas 24 semanas del año anterior.
- a.2) Pacientes sin EP en el periodo previo: mantenimiento de ausencia de exacerbación pulmonar con hospitalización y/o tratamiento antibiótico IV en el periodo 0-24 semanas, respecto a las mismas 24 semanas del año anterior.
- b) Medición 48 semanas: mantenimiento en el número de EP con hospitalización y/o tratamiento antibiótico IV con respecto a las 24 semanas anteriores.







c) Medición 72 semanas: mantenimiento en el número de EP con hospitalización y/o tratamiento antibiótico IV con respecto a las 24 semanas anteriores.

































# B. Condiciones para considerar paciente respondedor:

- Los pacientes que cumplen los dos criterios (A1 y A2) son respondedores y continúan el tratamiento.
- Los pacientes que no cumplen ningún criterio son no respondedores y deberán interrumpir su tratamiento
- Los pacientes que en la semana 24 o 48 o 72 cumplan criterios de respondedores en EP pero no en ppFEV1 se considerarán respondedores en dicho ciclo de medición. Estos pacientes tendrán que responder a los dos criterios en la siguiente medición si fuera aplicable

En la siguiente medición si no cumplen con las dos variables incluidas en el acuerdo de pago por resultados se considerarán no respondedores para el último periodo en el que realizó la medición. En el caso de los pacientes que fallen el criterio FEV1 en dos de las tres evaluaciones será considerado no respondedor.

Se realizarán seguimientos para valorar efectividad clínica y seguridad cada 24 semanas desde la semana 72. El médico responsable del paciente en cada una de las etapas del proceso deberá registrar la información requerida en VALTERMED.

































# 8. ATENCIÓN FARMACÉUTICA AL PACIENTE EXTERNO CON FIBROSIS **QUÍSTICA**

El paciente con FQ requiere un abordaje multidisciplinar donde el papel del farmacéutico es clave ya que el tratamiento farmacológico es un pilar básico. En este sentido, diferentes publicaciones avalan la presencia del farmacéutico en el equipo multidisciplinar, como la European Cystic Fibrosis Society (ECFS) que propone la integración del farmacéutico en dicho equipo con diferentes funciones y objetivos. Su presencia en el equipo supone una mejora importante reduciendo el número de hospitalizaciones, acortando la estancia hospitalaria con el consiguiente impacto en el coste sanitario y mejorando la calidad de vida de los pacientes y familiares.

En la Comunidad Valenciana, la dispensación del tratamiento completo del paciente con FQ corresponde a las Unidades de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos (UFPE) de los Servicios de Farmacia Hospitalaria. De esta manera, el paciente acude a menudo a las UFPE siendo una excelente oportunidad para actuar a diferentes niveles como son el seguimiento farmacoterapéutico, la información y educación al paciente, y la coordinación con el resto del equipo asistencial.

































# 8.1. SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO

La relevancia de la participación del farmacéutico en el seguimiento farmacoterapéutico del paciente con FQ responde a la necesidad de optimizar un tratamiento farmacológico que es generalmente muy complejo, y con un alto riesgo de provocar efectos adversos e interacciones.

- Complejidad farmacoterapéutica: es evidente que el elevado número de medicamentos, administrados a través de diferentes vías, hace que sea un tratamiento de elevada complejidad. Además, son frecuentes los cambios, tanto de dosis como de fármacos. Muchos de los fármacos requieren un asesoramiento especializado para su administración óptima. Un ejemplo de ello son las terapias inhaladas, cuya técnica de administración y mantenimiento de nebulizador/inhalador a menudo es compleja.
- Efectos adversos e interacciones: el farmacéutico debe informar sobre los efectos adversos más frecuentes y graves, así como qué hacer para prevenirlos o cómo actuar cuando aparecen. Por otro lado, es fundamental su papel detectando posibles interacciones y asesorando al clínico prescriptor sobre cómo maneiarlas.
- Adherencia: con la edad, la enfermedad progresa y el número de medicamentos aumenta. La adherencia al tratamiento es crítica para estos pacientes y, en la práctica, resulta menor de la esperada. El farmacéutico puede ayudar a mejorarla implementando distintas estrategias como la individualización de los regímenes de medicación adaptada a sus necesidades. En este sentido, el apoyo desde la UFPE a los familiares y cuidadores de los

































pacientes resulta vital, ya que la implicación familiar se relaciona directamente con la adherencia al tratamiento, especialmente en niños y adolescentes.





































# 8.2. INFORMACIÓN Y EDUCACIÓN

La cronicidad de esta patología hace pensar que los enfermos tienen un conocimiento óptimo sobre la enfermedad y su tratamiento. Sin embargo, el farmacéutico de la UFPE debe asegurar que el paciente tenga un buen conocimiento de su tratamiento mediante entrevistas periódicas, haciendo refuerzos a largo plazo. La información se debe proporcionar tanto de forma oral como escrita, y debe ser adecuada al entendimiento de los pacientes, incidiendo en la importancia del cumplimiento de los distintos tratamientos, para una mejora en la calidad de vida.

El tratamiento de la FQ requiere un enfoque de equipo, por lo que la educación debe incluir a pacientes y padres o cuidadores como miembros activos. Teniendo en cuenta el perfil de paciente joven de la FQ, las herramientas 2.0 pueden ser de gran utilidad para el empoderamiento de estos pacientes.



































# 8.3. COORDINACIÓN CON EL EQUIPO ASISTENCIAL

Es fundamental la coordinación del farmacéutico con todo el equipo que asiste al paciente. La monitorización del paciente debe ser cuidadosa, ajustándose a protocolos consensuados entre los miembros de la Unidad de FQ y el resto de profesionales implicados en su cuidado, para dar un mensaje coherente tanto al paciente como a sus cuidadores.

La participación del farmacéutico de la UFPE es fundamental en la prevención de errores de medicación en relación a la frecuente transición asistencial a la que estos pacientes se enfrentan, no sólo dentro del hospital, sino también entre distintos centros, y a menudo entre diferentes comunidades autónomas.



































## 9. BIBLIOGRAFÍA

- 1. Davis PB. Cystic fibrosis since 1938. Am J Respir Crit Care Med 2006;173:475-82.
- 2. Stoltz DA, Meyerholz DK, Welsh MJ. Origins of cystic fibrosis lung disease. N Engl J Med 2015;372:1574–5.
- Manual de Procedimientos en Fibrosis Quística. Editores: Solé A, Salcedo A. Valencia,
   2015.
- 4. Orozco L, Chávez M, Saldaña Y, Velázquez R, Carnevale A, González-del Ángel A, et al. Fibrosis quística: la frontera del conocimiento molecular y sus aplicaciones clínicas. Rev Invest Clin 2006;58:139–52.
- 5. Lerín M, Prados C, Martínez MT, Maíz L, Girón R, Solé A, et al. Cystic fibrosis in adult age. Rev Clin Esp. 2014;214:289-95.
- 6. European Cystic Fibrosis Society Patient Registry (ECFSPR) Annual Report 2016. Orenti A, Zolin A, Naehrlich L, Van Rens J, et al, 2018. Disponible en: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-images/working-groups/ecfs-patient-registry/ ECFSPR\_Report2016\_06062018.pdf
- 7. Cutting GR. Cystic fibrosis genetics: from molecular understanding to clinical application. Nat Rev Genet 2014;16:45–56.
- 8. Mondejar-Lopez P, Pastor-Vivero MD, Sanchez-Solis M, Escribano A. Cystic fibrosis treatment: targeting the basic defect. Expert Opin Orphan Drugs. 2017;5:181-92.
- The correlation between CFTR mutations and disease severity. CFTR. Info. http:// www.cftr.info/about-cf/cftr-mutations/the-correlation-between-cftr-mutations-anddisease-severity/.
- 10. Knowles Mr & Drumm M. The Influence of Genetics on Cystic Fibrosis Phenotypes. Cold Spring Harbor Perspective in Medicine. 2017; http://perspectivesinmedicine.cshlp.org/content/2/12/a009548.full#sec-1.
- 11. Orenstein DM, Winnie GB, Altman H. Cystic Fibrosis: a 2002 Update. J Pediatr.







- 2002;140(2):156-64.
- 12. Emerson J, Rosenfeld M, Mcnamara S, Ramsey B, Gibson R. Pseudomonas aeruginosa and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol. 2002;34(2):91-100.
- 13. Henry R, Mellis c, Petrovic K. Mucoid Pseudomonas aeruginosa is a marker of poor survival in cystic fibrosis. Thorax. 1997;52(4):313-7.
- 14. Gumery L, O'Hickey S, Smith EG, Smith DL, Stableforth DE. Outcome for patients colonised with Burkholderia cepacia in a Birmingham adult cystic fibrosis clinic and the end of an epidemic. Thorax. 1996;51(4):374-7.
- 15. Rosenfeld M, davis R, Fitzsimmmons S, Pepe M, Ramsey B. Gender gap in cystic fibrosis mortality. Am J Epidemiol. 1997;145(9):794-803.
- 16. Krimsky W, Parker HW. Update: Epidemiology of cystic fibrosis. Curr Opin Pulm Med. 2002;8(6):552-3.
- 17. Jimenez I, Prados C. Fibrosis quísitica. En: Título de Experto en Farmacoterapia Respiratoria. Cordero AM, Villamañan E. Universidad de Alcalá. Curso SEFH online, 2019; tema 6.
- 18. 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.
- 19. Farrell PM, White TB, Ren CL, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. J Pediatr 2017; 1815:S4.
- 20. Blanco M, Baranda F. La complejidad en FQ y bronquiectasias. De la multidimensionalidad en el diagnóstico a la multidisciplinariedad en el tratamiento. Martínez MA, Prados C, eds. Avances en bronquiectasias y en fibrosis quística. Curso SEPAR online, 2017; módulo 3.
- 21. Southern KW, Barker PM, Solis-Moya A, Patel L. Macrolide antibiotics for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2012; 11:CD002203.
- 22. Nichols DP, Happoldt CL, Bratcher PE, et al. Impact of azithromycin on the clinical and







- antimicrobial effectiveness of tobramycin in the treatment of cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2017; 16:358.
- 23. VanDevanter DR, LiPuma JJ. The pitfalls of polypharmacy and precision medicine in cystic fibrosis. Ann Am Thorac Soc 2019;16:819.
- 24. Lands LC, Stanojevic S. Oral non-steroidal anti-inflammatory drug therapy for lung disease in cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2019; 9:CD001505.
- 25. Sanders DB, Bittner RC, et al. Pulmonary exacerbations are associated with subsequent FEV1 decline in both adults and children with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2011;46:393-400.
- 26. Cantón, R, Máiz L, Escribano A, Olveira C, Oliver A, Asensio O, et al. Consenso español para la prevención y el tratamiento de la infección bronquial por Pseudomonas aeruginosa en el paciente con fibrosis quística. Arch Bronconeumol. 2015;51:140–50.
- 27. Olveira G, Olveira C. Nutrición, fibrosis quística y aparato digestivo. Nutr Hosp. 2008;23 Suppl 2:71-86.
- 28. Sinaapsappel M, Stern M, Littlewood J, et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. J Cyst Fibros 2002;1:51-75.
- 29. Boyle MP, De Boeck K. A new era in the treatment of cystic fibrosis: correction of the underlying CFTR defect. Lancet Respir Med. 2013; 1 (2): 158-63.
- 30. Ficha técnica Orkambi 100 mg/125 mg comprimidos recubiertos con película. Información disponible en https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1151059005/FT\_1151059005.pdf: [Acceso 10/01/2020].
- 31. Ficha técnica Symkevi 100 mg/150 mg comprimidos recubiertos con película. Información disponible en https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181306001/FT\_1181306001.html: [Acceso 10/01/2020].
- 32. Ficha técnica Kalydeco 150 mg comprimidos recubiertos con película. Información disponible en https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/112782001/FT\_112782001.pdf: [Acceso 10/01/2020].







- 33. Bilton D, Canny G, Conway S, Dumcius S, Hjelte L, Proesmans M, et al. Pulmonary exacerbation: towards a definition for use in clinical trials. Report from the EuroCareCF Working Group on outcome parameters in clinical trials. J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc. 2011;10 Suppl 2:S79-81.
- 34. Eakin Mn, Bilderback A, Boyle MP, Mogayzel PJ, Riekert KA. Longitudinal association between medication adherence and lung health in people with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2011;10(4):258-64.
- 35. Sawicki GS, Sellers de, Robinson WM. Associations between illness perceptions and health-related quality of life in adults with cystic fibrosis. J Psychosom Res. 2011;70(2): 161-7.
- 36. Quittner AL, Buu A, Messer MA, Modi Ac, Waltrous M. Development and validation of the cystic Fibrosis Questionnaire in the United States: a health-related quality- of-life measure for cystic fibrosis. Chest. 2005;128(4):2347-54.
- 37. Simon RH. Cystic fibrosis: Overview of the treatment of lung disease. Mallory GB. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. https://www.uptodate.com (Acceso 08/01/20).
- 38. Simon RH. Cystic fibrosis: Antibiotic therapy for chronic pulmonary infection. Mallory GB. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. https://www.uptodate.com (Acceso 08/01/20).
- 39. Simon RH. Cystic fibrosis: Cystic fibrosis: Treatment of acute pulmonary exacerbations.

  Mallory GB, Edwards MS. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. https://www.uptodate.com (Acceso 08/01/20).
- 40. Simon RH. Cystic fibrosis: Treatment with CFTR modulators. Mallory GB. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. https://www.uptodate.com (Acceso 08/01/20).
- 41. Sabharwal S, Schwarzenberg SJ. Cystic fibrosis: Overview of gastrointestinal disease Mallory GB, Heyman M. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. https://







www.uptodate.com (Acceso 08/01/20).

- 42. Protocolo farmacoclínico del uso de lumacaftor/ivacaftor 100/125 (Orkambi 100/125®) y de tezacaftor 100 mg e ivacaftor 150 mg (Symkevi®) + ivacaftor 150 mg (Kalydeco ®) en el tratamiento de la fibrosis quística en el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Aprobado por la Comisión Permanente de Farmacia, 20 diciembre 2019. Disponible en: https:// www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/valtermed/docs/ 20191227\_Protocolo\_farmacoclinico\_fibrosis\_quistica.pdf
- 43. Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. N Engl J Med 2019; 381:1809-1819.
- 44. Conway S, Balfour-Lynn IM, De Rijcke K, Drevinek P, Foweraker J, Havermans T, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Framework for the Cystic Fibrosis Centre. J Cyst Fibros. 2014; 13S1: S3-S22. doi: 10.1016/j.jcf.2014.03.009.
- 45. Everhart RS, Fiese BH, Smyth JM, Borschuk A, Anbar RD. Family Functioning and Treatment Adherence in Children and Adolescents with Cystic Fibrosis. Pediatr Allergy Immunol Pulmonol. 2014; 27(2): 82-6.













PATROCINAN:

















