

TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO E INHALADO EN FIBROSIS QUÍSTICA

J.M. Vaquero Barrios.

Servicio de Neumología. Hospital Reina Sofía. Córdoba.

INTRODUCCIÓN

La Fibrosis Quística (FQ) es una enfermedad multisistémica desencadenada por disfunción en la proteína reguladora de la conductancia transmembrana (CFTR), lo cual provoca alteraciones en los electrolitos del sudor, insuficiencia pancreática y obstrucción de la vía aérea. La neumopatía crónica no sólo es un condicionante en la calidad de vida de los pacientes sino también de la supervivencia de los mismos, de tal forma que se acepta que entre el 80-95 % de los pacientes con FQ fallecen por fracaso respiratorio¹ condicionado por el número de exacerbaciones y la carga bacteriana en las secreciones respiratorias². En estos últimos años se ha evidenciado un aumento importante en sus expectativas de vida, pasando de los 16 años en 1970 a los 32 actuales³, estimándose que la supervivencia de un nacido en 1990 rondará los 40 años. La explicación a este fenómeno es multifactorial y está condicionada por el diagnóstico precoz de la enfermedad, el control de los trastornos nutricionales, la mejora en las técnicas de Rehabilitación-Fisioterapia respiratoria, la creación de Unidades multidisciplinarias de FQ y sobre todo por el uso de antibióticos (ATB) en el tratamiento de las exacerbaciones agudas y el control de la colonización bronquial por microorganismos patógenos.

TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EN FIBROSIS QUÍSTICA

1. Consideraciones microbiológicas

El uso de los antimicrobianos en el tratamiento de cualquier paciente con patología infecciosa dependerá de las interrelaciones entre antimicrobiano, paciente y microorganismo. La FQ no es una excepción y trataremos de desvelar las facetas más importantes en cada uno de estos aspectos.

1a. Características del paciente

En el afectado de FQ es preciso administrar una dosis alta de antibióticos debido a la presencia de un alto volumen de distribución y una mayor eliminación renal⁴. Por otro lado, cabe señalar que estos pacientes no presentan alteraciones en la inmunidad desde el punto de vista cuantitativo ni cualitativo.

1b. Microorganismos

Es importante conocer cuales son los mecanismos que favorecen la infección/colonización bronquial, la ecología y cronología de la misma y los mecanismos de resistencia antimicrobiana ya que ello tendrá implicaciones terapéuticas.

• *Mecanismos de infección/colonización:*

- Disminución del aclaramiento mucociliar. La ausencia de la capa externa viscosa del moco bronquial provoca una dificultad en la eliminación bacteriana que, junto al aumento de la viscosidad de la capa interna fluida por la deshidratación, favorece el íntimo el contacto de las bacterias con las células epiteliales.
- Descenso de la actividad de las defensas locales.
- Alteración en el aclaramiento bacteriano. La CFTR actúa como receptor de *Pseudomonas aeruginosa* (PA) favoreciendo su eliminación, fenómeno que no sucede en los enfermos de FQ.
- Síntesis de receptores específicos para PA (asialogangliósidos). Por las alteraciones en el intercambio electrolítico en el Aparato de Golgi se produce una alteración en la maduración de las proteínas de la membrana de las células epiteliales dando lugar a los asialogangliósidos.
- Recubrimiento de las *Pseudomonas* con una capa de alginato que las hace impermeables a la llegada de los antibióticos exógenos y dificulta la fagocitosis bacteriana.

• *Ecología y cronología de la infección:* en los primeros años de la vida las infecciones víricas pueden denudar el epitelio, favoreciendo tanto el ciclo de la inflamación como las infecciones bacterianas recurrentes⁵. Los primeros gérmenes en aislarse en las secreciones respiratorias son el *Streptococcus pneumoniae* (SP) y *Haemophilus influenzae* (HI) pero son rápidamente sustituidos por *Staphylococcus aureus* (EA) que se constituye en el germen más frecuente en niños menores de 5 años. No está claramente definida la participación de estos gérmenes en la patogenia del daño pulmonar pero se piensa que pueden producir, sobre todo EA, unas lesiones iniciales que predispongan a la colonización por PA⁶. A medida que aumenta la edad del paciente, la frecuencia de las exacerbaciones y el daño pulmonar aumenta el aislamiento de PA^{2,7}, inicialmente de fenotipo no mucoide que después cambia a mucoide con el desarro-

llo de biopelículas de alginato. A diferencia de los otros gérmenes, la presencia de PA se relaciona directamente con el deterioro funcional y mayor morbi/mortalidad². Con el paso del tiempo, el uso repetido de antibióticos y el deterioro pulmonar pueden aparecer, junto al fenómeno de la multirresistencia de la PA, nuevas bacterias multirresistentes Gram negativas, como Burkholderia cepacia (BC), Sthenotrophomonas maltophilia (SM) y Alcaligenes xylosoxidans (AX) fundamentalmente. Su presencia dificulta la selección de la terapia antibiótica más adecuada durante las exacerbaciones agudas pero no existe una clara relación entre su aparición y el deterioro de la función pulmonar excepto en el conocido como Síndrome cepacia producida en algunos pacientes con FQ colonizados por BC genomovar II, III o VI⁸. También pueden aparecer Micobacterias no tuberculosas y hongos como colonizantes habituales de la vía aérea (Cándida albicans y Aspergillus fumigatus fundamentalmente) de significado patogénico incierto salvo en la génesis de la Aspergilosis broncopulmonar alérgica.

En la FQ existe una gran compartimentalización del microambiente bronquial ya que en él se alternan zonas con distinta aireación, cantidad de moco, grado de infiltración inflamatoria y, llegado el momento, de exposición a antibióticos con lo que se favorece la diversidad de microorganismos colonizantes.

• *Mecanismos de resistencia*: nos centraremos únicamente en la PA como patógeno de referencia en la FQ. La aparición de la resistencia a ATB puede ser por un mecanismo dual, bien por *resistencia intrínseca* secundaria a la escasa permeabilidad de su membrana externa, la presencia de un mecanismo de eliminación activa (fundamental en la resistencia a Aminoglucósidos y Quinolonas) y por la producción de β -lactamasas, o sobre todo por *resistencia adquirida* durante el tratamiento debido a la hiperexpresión de bombas de expulsión, el crecimiento en biofilm y la alta tasa de mutación de los genes reparadores del ADN. En población no FQ la tasa de mutación espontánea varía según el antibiótico entre 10^{-8} y 10^{-9} . En el pulmón del fibrótico quístico habitualmente existen altas cargas bacterianas con lo que la posibilidad estadística de que existan mutantes resistentes es alta. Junto a esto, en los pacientes con FQ las PA suelen presentar una alta tasa de mutación⁹, 1.000 veces superior a la población normal, alcanzando valores de 10^{-5} y 10^{-6} . Ambos efectos explicarían la rapidez en el desarrollo de resistencias antibióticas en pacientes con FQ.

1c. Antimicrobianos

La definición de sensibilidad o resistencia de los gérmenes a los antimicrobianos testados en el Antibiograma tiene como objetivo la predicción de la eficacia clínica.

La interpretación práctica del Antibiograma está apoyada en una serie de criterios:

• *Criterios microbiológicos*: tiene en cuenta parámetros como la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI), la CMI₅₀ y la CMI₉₀ (valor de la CMI que inhibe el 90 % de la población estudiada) alcanzada en plasma tras la administración intravenosa utilizando criterios establecidos en las reuniones de expertos (NCCLS en EEUU y MENSURA en España). En virtud de ellos, el punto de corte de la sensibilidad para Tobramicina es de 4 $\mu\text{g/ml}$, considerándose sensibilidad intermedia para 16 (son aquellas PA que expresan mecanismos de expulsión activa con/sin alteraciones en la permeabilidad) y resistentes por encima de 16 (por bomba activa y por la presencia de enzimas modificantes de Aminoglucósidos –resistencia enzimática-)¹⁰. (Figura 1). En la FQ no suelen aparecer PA con estas enzimas modificantes.

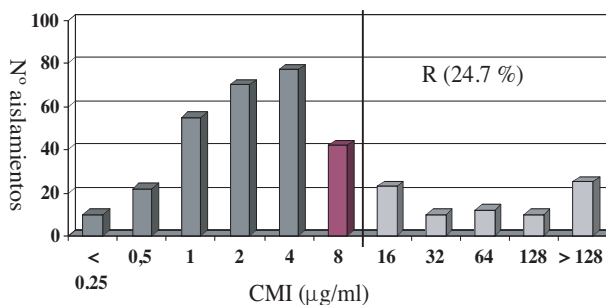


Fig. 1. CMI de Tobramicina para Pseudomonas aeruginosa

• *Criterios farmacológicos*: la actividad del antibiótico vendrá determinada por sus parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos (Tabla 1). Habitualmente se ignoran las concentraciones del ATB en compartimentos diferentes al plasma cuando lo realmente importante son las alcanzadas en el sitio de la infección. Por ello habría que considerar otras posibles vías de administración^{11,12} (Tabla 2). Con la administración de ATB por vía inhalada se debe reevaluar el concepto clásico de resistencia antibiótica con lo que se ha propuesto que se consideren PA resistentes a Aminoglucósidos inhalados cuando presenten CMI > 128 $\mu\text{g/ml}$ ¹⁰ (Figura 2).

• *Criterios clínicos*: valoración de la relación existente entre los valores de la CMI con los resultados obtenidos en términos de mejoría clínica o erradicación microbiológica. De esta forma se considerarían microorganismos sensibles aquellos que tienen una respuesta favorable al antibiótico, resistentes los de respuesta nula e intermedios si se consigue respuesta al aumentar la dosis o el número de dosis. Estos parámetros aún no están bien definidos para la FQ.

TABLA 1
TIPO DE ANTIBIÓTICOS Y PARÁMETROS FARMACOCINETICOS/FARMACODINÁMICOS
PARA USO INTRAVENOSO.

<u>Antimicrobiano</u>	<u>Efecto bactericida</u>	<u>Parámetro PK/PD</u>	<u>Actitud terapéutica</u>
Aminoglucósidos Fluorquinolonas	Concentración dependiente	C _{max} /CMI	- Dosis más altas posibles - Admón. única
β-lactámicos, clinda, macrólidos, linezolid	Tiempo dependiente	Tiempo/CMI	- Dosis frecuentes - infusión continua - ATB VM larga - ATB liber retard
Tetraciclinas, FluorQ, Glicopéptidos, AZT, Quinupristina/Dalf	Tiempo dependiente	ABC/CMI	

TABLA 2
RELACIÓN ENTRE CONCENTRACIONES DE TOBRAMICINA Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN.

<u>Vía admón.</u>	<u>Dosis</u>	<u>Concentración media en suero</u>	<u>Concentración en esputo o pulmón</u>
I.M.	1.5 mg/kg	6 µg/ml	2.2-2.9 µg/ml
I.V.	1.7 mg/kg, dosis múltiple	8 µg/ml	1.4 µg/ml
Aerosoles	300 mg/12 h/ciclos 28 d/6 m	0.9 µg/ml	1237 µg/ml

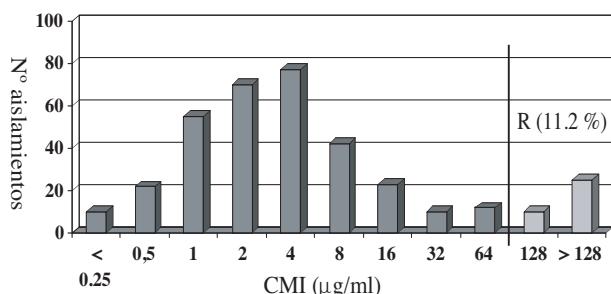


Fig. 2. Sensibilidad y resistencia de Pseudomonas aeruginosa para la administración de Tobramicina en aerosol

2. Consideraciones clínicas

2a. Tratamiento de la exacerbación aguda

El objetivo del tratamiento es volver a la situación clínica y funcional basal utilizando dosis de antibióticos altas para alcanzar una concentración eficaz en las secreciones bronquiales. La vía de administración del tratamiento y la duración del mismo dependerá si la exacerbación se cataloga como leve, moderada o grave¹³ (Tabla 3) y de la posibilidad de realización del tratamiento en domicilio.

• *Opciones terapéuticas:* el ATB a administrar debe cubrir los gérmenes más comúnmente aislados durante el seguimiento de estos pacientes y se pretende conseguir la máxima eficacia clínica y microbiológica con la mínima inducción de resistencias.

- En exacerbaciones leves-moderadas se utilizará la vía oral siempre que sea posible con una duración habitual del tratamiento de 14 días. Como cobertura de PA puede indicarse Ciprofloxacino, Cotrimoxazol o Fosfomicina, siendo suficiente con una cefalosporina para el tratamiento del HI.
- En exacerbaciones graves se precisa la vía intravenosa con uno o más ATB sensibles durante ciclos de 14-21 días. Para el tratamiento de la exacerbación por EA o HI suele ser suficiente con el uso de β-lactámicos, para el Estafilococo aureus metecilín resistente se utiliza habitualmente Cotrimoxazol, Linezolid, Vancomicina o Teicoplanina y para la PA se combinan 2 o más antibióticos, generalmente una Cefalosporina antipseudomónica (preferentemente Ceftazidima) más un Aminoglucósido para aprovechar el efecto sinérgico entre ambos. Las dosis utilizadas y la vía de administración de los distintos antibió-

TABLA 3
SÍNTOMAS Y SIGNOS DE EXACERBACIÓN PULMONAR EN FQ.

↑ Frec. y duración tos	↑ frec. respiratoria	<u>Exacerbación grave si:</u> – FEV1 < 15-20 % del basal – Insuficiencia respiratoria – No respuesta a tto ATB oral
↑ Producción esputo	Uso muscul accesoria	
Cambios en el esputo (consistencia y color)	Nuevos hallazgos en auscultación torácica	
↑ Disnea	↓ PFR, ↓ SatO2	
↓ tolerancia ejercicio	Pérdida de peso	
Astenia y anorexia	Fiebre, leucocitosis	
	Hemoptisis	

tics quedan recogidas en la Tabla 4¹⁴. Cuando se detecte multiresistencia de la PA o se aislen gérmenes multiresistentes las opciones terapéuticas, habitualmente usadas, quedan reflejadas en la Tabla 5¹⁴, siendo conveniente la realización de pruebas de sinergia.

• *Algoritmo terapéutico:* ver Figura 3¹⁵.

• *Tratamiento antibiótico intravenoso domiciliario (TAIVD):* una relativamente reciente modalidad de tratamiento antibiótico en los pacientes con patologías crónicas es el TAIVD. En la actualidad, sólo existe publicado un ensayo que cumple con los criterios de selección para demostrar evidencia de esta intervención terapéutica¹⁶ y compara TAIVD con el tratamiento clásico hospitalario; los resultados expresan que, si bien la recuperación funcional espirométrica es discretamente mejor en el tratamiento hospitalario, TAIVD es mejor en parámetros de calidad de vida y coste total del tratamiento, no existiendo diferencias significativas en efectos secundarios. Aunque no hay fuertes evidencias científicas a su favor se puede aconsejar TAIVD si se dispone de la infraestructura adecuada tanto para el inicio del mismo como su control posterior, si se realiza una correcta selección de candidatos y si se da información adecuada, se solicita consentimiento informado y se realiza una formación previa al inicio del tratamiento¹⁷.

2b. Tratamiento preventivo de la colonización por PA (inmunización)

No desarrollaremos este tema al no ser objeto de esta revisión.

2c. Tratamiento de la colonización inicial o esporádica

Se define como el aislamiento ocasional de un microorganismo durante el seguimiento y por tanto el objetivo

del tratamiento es evitar y retrasar la infección bronquial crónica. Años atrás se trataba con antibióticos cualquier aislamiento microbiológico pero hoy día se ha demostrado que el tratamiento agresivo de los gérmenes colonizantes no PA puede acelerar la aparición de gérmenes resistentes a los antimicrobianos como PA¹⁸. Por este motivo hoy día sólo se aplica este tratamiento con idea de erradicación microbiológica ante la identificación en esputo de PA. El algoritmo de tratamiento de la primoinfección por PA y las dosis utilizadas quedan reflejadas en la Figura nº 4. De cualquier forma hay que saber que la erradicación microbiológica de PA es prácticamente imposible ya que pasado cierto tiempo suele reaparecer el mismo clon inicialmente identificado o éste es sustituido por nuevos clones¹⁹.

2d. Tratamiento de la colonización crónica

Puede definirse desde el punto de vista microbiológico como la presencia de aislamientos repetidos del mismo germen a lo largo de 6 meses, independientemente de los recuentos bacterianos, o desde el punto de vista clínico como la aparición del mismo microorganismo en tres cultivos sucesivos o en tres cultivos a lo largo de todos los obtenidos durante un año. El objetivo del tratamiento no es la erradicación microbiológica de PA sino disminuir la carga bacteriana, evitar las exacerbaciones y retrasar el deterioro pulmonar progresivo y su evolución a insuficiencia respiratoria. Para ello existen varias modalidades terapéuticas:

• *Tratamiento supresivo por vía oral:* hay pocos datos y no convincentes del tratamiento crónico con ATB orales. Últimamente están apareciendo en la bibliografía evidencias de la mejoría con la asociación de macrólidos al tratamiento basal, demostrando una mejoría funcional respecto a la situación basal y un descenso del número y gravedad de las exacerbaciones determina-

TABLA 4
VÍA DE ADMINISTRACIÓN Y DOSIS UTILIZADAS EN FQ.

		Pauta	
		< 50 Kg	> 50 Kg
Ticarcilina	Iv	200-300 mg/kg/día en 3-4 dosis	2-4 g/6-8 h
Pipeacilina	Iv	200-300 mg/kg/día en 3-4 dosis	2-4 g/6-8 h
Piper-Tazobactam	Iv	200-300 mg/kg/día en 3-4 dosis	2-4 g Piper/6-8 h
Ticar-Clavulánico	Iv (o im)	200-300 mg/kg/día en 3-4 dosis	3 g Ticar/4-8 h
Ceftazidima	Iv (o im)	100-150 mg/kg/día en 3 dosis	1-3 g/8-12 h
Cefepima	Iv (o im)	100-150 mg/kg/día en 3 dosis	1-3 g/8-12 h
Aztreonam	Iv o im	100-150mg/kg/día en 3-4 dosis	1-3 g/8-12 h
Imipenem	Iv (o im)	40-60 mg/kg/día en 3-4 dosis	0.5-2 g/6-8 h
Meropenem	Iv	40-60 mg/kg/día en 3-4 dosis	0.5-2 g/6-8 h
Tobramicina	Iv o im Aerosol	3-10 mg/kg/día en 1-3 dosis 300 mg/12 h	160 mg/8 h o 480 mg/24 h 300 mg/12 h
Amicacina	Iv o im	15-22.5 mg/kg/día en 1-3 dosis	0.5 g/12 h o 1 g/12 h
Cloramfenicol	Oral o iv	70-100 mg/kg/día	0.5-1 g/6-8 h
Rifampicina	Oral o iv	10-20 mg/kg/día	0.6 mg/24 h
Ciprofloxacino	Oral Iv	20-30 mg/kg/día en 2 dosis 15 mg/kg/día en 2 dosis	0.5-0.75 g/12 h 0.4 g/8-12 h
Levofloxacino	Oral o iv		0.5 g/12-24 h
Moxifloxacino	Oral o iv		0.4 g/12-24 h
Doxicilina	Oral o iv	2-4 mg/kg/día en 1-2 dosis	200 mg 1 ^a dosis + 100 mg/12 h
Minociclina	Oral o iv	4 mg/kg/día en 2 dosis	200 mg 1 ^a dosis + 100 mg/12 h
Cotrimoxazol	Oral, im, iv	6/30-12/60 mg/kg/día 2 dosis	0.16/0.8 g/12 h
Vancomicina	Iv	40 mg/kg/día en 2-4 dosis	0.5 g/6 h o 1 g/12 h
Teicoplanina	Iv o im	10 mg/kg/d 3 dosis + 6-10 kg/d	0.4 g/12-24 h
Colistina	Iv (o im) Aerosol	50.000 U/kg/día en 3 dosis 50.000 U/kg/días en 2-3 dosis	2.000.000 U/8 h 2.000.000 U/8-12 h

das por los días de hospitalización^{20,21}. El efecto de éstos no es bactericida y si inmunomodulador. A raíz de estas publicaciones se cree indicado el uso de macrólidos, más concretamente Azitromicina, en pacientes estables mayores de 6 años crónicamente infectados por PA a dosis de 500 mg durante 3 días en semana en pacientes con más de 40 Kg y 250 mg en pacientes con peso entre 25 y 40 Kg.

• *Ciclos intravenosos*: la administración de ciclos intravenosos periódicos en pacientes sin exacerbación es

una estrategia popular en Dinamarca y, si bien algunos estudios no controlados demuestran un aumento de supervivencia con respecto al grupo de pacientes tratados sólo durante las exacerbaciones²², un estudio randomizado posterior no mostró diferencias significativas a lo largo del seguimiento entre ambos grupos²³ por lo que hoy día no puede recomendarse su aplicación.

• *Tratamiento crónico con antibióticos inhalados*: es la terapéutica más usada y microbiológicamente más efectiva al alcanzar altas dosis locales y generar menor

TABLA 5
OPCIONES TERAPÉUTICAS EN MULTIRRESISTENCIA

Patógeno	Fenotipo	Tto elección	Alternativas
P. aeruginosa	CTZ ^R	Ciprofloxacino	MER/IMP ± TOB o COL inh
	IMP ^R	Ciprofloxacino	MER/CTZ/CFP/AZT/TIC/PIP/PIP-TZB ± TOB o COL inh
	TOB ^R	Ciprofloxacino	Similar al anterior con TOB a dosis máximas
	CPX ^R	Ceftazidima + Tobra	Similar a previa
	CTZ ^R , IMP ^R	Ciprofloxacino	MER ± TOB o COL inh
	CTZ ^R , MER ^R	Ciprofloxacino	IMP ± TOB o COL inh
	CTZ ^R , IMP ^R , MER ^R	Ciprofloxacino	MER dosis máx ± TOB o COL inh
	CTZ ^R , IMP ^R , MER ^R , CPX ^R	MER dosis max ± TOB o COL inh	
	Lo ant + TOB ^R	Colistina	MER ± TOB inh ± COL inh
S. maltophilia	SXT ^S	Cotrimoxazol,	MOX o LEV sóla, Doxi/Minociclina o SXT sóla o + MOX/LEV/Tic-Clav
	SXT ^R	MOX o LEV	Minociclina/Doxicilina ± MOX o LEV Ticarcilina-clavulánico ± AZT
B. cepacia		MEROPENEM + TOB/Amikacina	MER + STX/MOX/Minociclina MER + MOX + Rifampicina CTZ + Cloranfenicol Mino/Doxicilina ± Cloranfenicol
A. xylosoxidans		MOX o LEV	PIP-TZB/Tic-Clav ± TOB MER + Minociclina MER + MOX/LEV

posibilidad de selección de resistentes. Los antibióticos utilizados habitualmente como terapia aerosolizada suelen ser adaptaciones de la medicación intravenosa, excepto TOBI, con lo que hay que ajustar la osmolaridad de la solución para evitar el broncoespasmo o administrar previamente broncodilatadores.

- AMINOGLUCÓSIDOS: se puede aplicar 80-160 mg/12 h de Gentamicina, 100-200 mg/12 h de

Tobramicina como preparado intravenoso en aplicación continua o una Tobramicina libre de preservativos y con una osmolaridad adecuada a la de la vía aérea –TOBI– a dosis de 300 mg/12 h en fases on/off de tratamiento de 28 días. Con respecto a los dos primeros métodos hay pocos estudios y metodología muy diversa no concluyente para establecer su eficacia y seguridad. En los

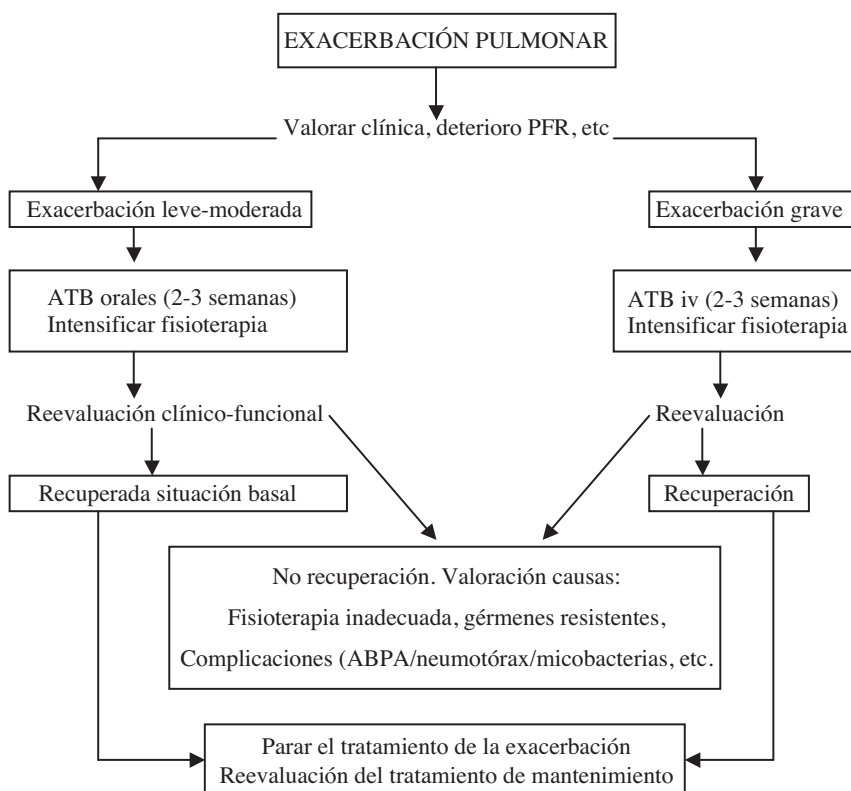
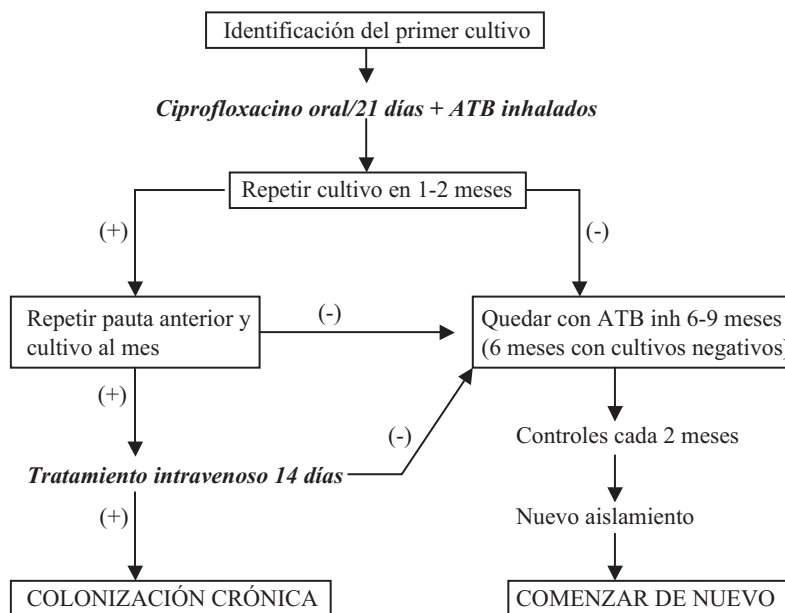


Fig. 3. Algoritmo terapéutico en exacerbaciones de FQ



- Ciprofloxacino 30-40 mg/Kg/día en 2 dosis
- ATB inh: TOBI 300 mg/12 h/fase on-off o Colistina 1-2 x 10⁶ U/12 h
- Tto iv: Ceftazidima 150-200 mg/kg/día en 3 dosis + Tobramicina 8-10 mg/kg/día en 1 dosis o Amikacina 30 mg/kg/día en 1 dosis.

Fig. 4. Algoritmo terapéutico en primoinfección por PA

ensayos publicados con TOBI^{24,25} se demuestra, con grado de evidencia A, que en el grupo de los tratados existe una mejoría de la función pulmonar (> 10 % en FEV1), el número de hospitalizaciones (descenso del 26 %) y de la necesidad de tratamiento intravenoso (descenso 26 %) siendo un medicamento seguro, con escasos efectos secundarios transitorios y sin demostrarse un aumento de la selección de microorganismos multirresistentes. El objetivo de esta alternancia es la aplicación de altas dosis de ATB tópicos en fases on para disminuir la carga bacteriana y evitar la selección de mutantes resistentes y favorecer la recolonización con variantes sensibles y evitar el desarrollo de las hipermutadoras durante la fase off. Aunque los pacientes incluidos en los ensayos clínicos son aquellos con un FEV1 entre 25-75 %, también se aconseja su uso en los pacientes más graves funcionalmente -bajo una cuidadosa monitorización- y en los pacientes con afectación funcional leve que presenten enfermedad pulmonar activa caracterizada por aumento de síntomas, aumento de frecuencia de exacerbaciones o deterioro funcional progresivo. También se ha estudiado la viabilidad de la inhalación de Gentamicina en polvo seco²⁶.

- COLISTINA: a dosis de 1-2 x 10⁶ U/12 h ha demostrado beneficios en ensayos no controlados^{27,28} y su uso se generalizó debido al escaso desarrollo de resistencias con el tratamiento crónico. Por otro lado no se ha determinado adecuadamente la biodisponibilidad del fármaco tras su administración inhalada y tiene el

handicap del frecuente desarrollo de hemoptisis y broncospasmo.

Un reciente ensayo clínico comparativo entre TOBI y Colistina ponía de manifiesto una mejoría funcional en el grupo de los tratados con TOBI pero no en el de Colistina²⁹, con lo que hoy día se prefiere el tratamiento con TOBI. Otra pregunta sin respuesta certera es el tiempo de tratamiento de esta modalidad. No existe un consenso en este respecto pero se aconseja tratamiento prolongado, probablemente de por vida, dado que la erradicación microbiológica es prácticamente imposible¹⁹.

3. Conclusiones

Para aumentar la eficacia del tratamiento antibiótico se debe homogeneizar el medio bronquial evitando la compartimentalización con medidas físicas como la fisioterapia respiratoria y farmacológicas como los mucolíticos y broncodilatadores. Los objetivos claros del tratamiento son la reducción de la carga bacteriana, para lo cual se administran antibióticos bactericidas a altas dosis que aseguren una penetración adecuada a sitios de difícil acceso como es la superficie bronquial, y tratar de evitar la selección de mutantes resistentes con el uso de antibióticos inhalados para alcanzar concentraciones locales que excedan las CMI de los posibles mutantes resistentes, el descenso de la presión selectiva de los antimicrobianos estableciendo periodos libres de tratamiento para favorecer la recolonización del pulmón con variantes sensibles y el uso de combinaciones de antibióticos que dificulten la selección de mutantes con resistencia simultánea.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lyczak JB, Cannon CL, Pier GB. Lung infection associated with cystic fibrosis. *Clin Microbiol Revs* 2002; 15: 194-222
2. Ballesteros S, Escobar H, Villaverde R, et al. Microbiological parameters and clinical evolution in cystic fibrosis. En: Escobar H, Baquero F and Suárez L (eds). *Clinical ecology of cystic fibrosis*, Excerpta Medica, Ámsterdam, 1993: 55-62
3. Yankaskas JR, Marschall BC, Sufian B, et al. Cystic fibrosis adult care. Consensus conference report. *Chest* 2004; 125: 1S-39S
4. de Groot R, Smith AL. Antibiotic pharmacokinetics in cystic fibrosis: differences and clinical significance. *Clin Pharmacokinet* 1987; 13: 228-253
5. Petersen NT, Hoiby N, Mordhorst CH, et al. Respiratory infections in cystic fibrosis caused by virus, chlamydia and mycoplasma -possible synergism with *Pseudomonas aeruginosa*. *Acta Paediatr Scand* 1981; 70: 623-628
6. Lawson D. Bacteriology of the respiratory tract in cystic fibrosis: a hypothesis. En: The control of chemotherapy. Wattle PJ (ed). Livingstone, Edimburg 1970: 69-77
7. de Gracia, Álvarez A, Mata F, et al. Cystic fibrosis in adults: study of 111 patients. *Med Clin* 2002; 119: 605-609
8. Frangolias DD, Mahenthiralingam E, Rae S, et al. Burkholderia cepacia in cystic fibrosis: variable disease course. *Am J Crit Care Med* 1999; 160: 1572-1577
9. Oliver A, Cantón R, Campo P, et al. High frequency of hypermutable *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis lung infection. *Science* 2000; 228: 1251-1254
10. Schulin T. In vitro activity of the aerosolized agents colistin and tobramycin and five intravenous agents against *Pseudomonas aeruginosa* isolated from cystic fibrosis patients in southwestern Germany. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49: 403-406
11. Geller DE, Pitlick WH, Nardella PA, et al. Pharmacokinetics and bioavailability of aerosolized tobramycin in cystic fibrosis. *Chest* 2002; 112: 219-226
12. Honorato J, Campanero MA, Calahorra B. Tablas-compendio de concentraciones séricas y titulares. En: *Antimicrobianos en Medicina*. Proas Science Editores. Barcelona 1999: 109-120
13. Ramsey BW. Management of pulmonary disease in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1996; 335: 179-188
14. Cantón R, Girón RM, Martínez-Martínez L, et al. Patógenos multirresistentes en la Fibrosis Quística. *Arch Bronconeumol* 2002; 38 (8): 376-385
15. Maiz L, Baranda F, Coll R, et al. Normativa del diagnóstico y tratamiento de la afección respiratoria en la Fibrosis Quística. *Arch Bronconeumol* 2001; 37: 316-324
16. Wolter JM, Bowler SD, Notan PJ, McCormack JG. Home intravenous therapy in cystic fibrosis: a prospective randomized trial exa-

- mining clinical, quality of life and cost aspect. *Eur Respir J* 1997; 10: 896-900
17. Salcedo A, Girón RM, Beltrán B, et al. Conferencia de consenso. Tratamiento antibiótico intravenoso domiciliario en la Fibrosis Quística. *Arch Bronconeumol* 2003; 39 (10): 469-475
 18. McCaffery K, Oliver RE, Francklin M, Mukdopadhyay S. Systematic review of antistaphylococcal antibiotic therapy in cystic fibrosis. *Thorax* 1999; 54: 380-383
 19. Munck A, Bonacorsi S, Mariani-Kurkdjian P, et al. Genotypic characterization of *Pseudomonas aeruginosa* strains recovered from patients with cystic fibrosis after initial and subsequent colonization. *Pediatr Pulmonol* 2001; 32: 288-292
 20. Wolter J, Seeney S, Bell S, et al. Effect of long term treatment with azithromycin on disease parameters in cystic fibrosis: a randomised trial. *Thorax* 2002; 57: 212-216
 21. Sarman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, et al. A multicenter, randomized, placebo controlled, double-blind trial of azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*. *JAMA* 2003; 290: 1749-1756
 22. Szafl M, Hoiby N, Flensburg EW. Frequent antibiotics therapy improves survival of cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Acta Paediatr Scand* 1983; 72: 651-657
 23. Elborn JS, Prescott RJ, Stack EHR, et al. Elective versus symptomatic antibiotics treatment in cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas* infection of the lungs. *Thorax* 2000; 55: 355-358
 24. Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1999; 340: 23-30
 25. Nickerson B, Montgomery A, Kylstra J, et al. Safety and effectiveness of 2 years of treatment with intermittent inhaled tobramycin in cystic fibrosis patients. *Pediatr Pulmonol* 1999; Suppl 19: 243-244
 26. Crowther NR, Holbrook AM, Chrystyn H, et al. Dry power versus intravenous and nebulized gentamicin in cystic fibrosis and bronchiectasis. A pilot study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1711-1716
 27. Jensen T, Pedersen SS, Garne S, et al. Colistin inhalation therapy in cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infection. *J Antimicrob Chemother* 1987; 19: 831-838
 28. Littlewood JM, Miller MG, Ghoneim AT, et al. Nebulised colomycin for early *pseudomonas* colonisation in cystic fibrosis (letter). *Lancet* 1985; 1: 865
 29. Hodson ME, Gallagher CG, Govan JRW, et al. A randomised clinical trial of nebulised tobramycin or colistin in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2002; 20: 658-664

CONSIDERACIONES ESPECIALES EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO

E. Pérez Ruiz.
Hospital Carlos Haya. Málaga.

En líneas generales, las terapias respiratorias empleadas en fibrosis quística son superponibles entre la población adulta y pediátrica. No obstante, podría hacerse énfasis en algunas consideraciones que atañen fundamentalmente a los pacientes de menor edad, como son ciertos aspectos preventivos de la enfermedad y de su progresión pulmonar, y ciertas peculiaridades en su manejo clínico.

ASPECTOS PREVENTIVOS DE LA ENFERMEDAD Y DE SU PROGRESIÓN PULMONAR

A pesar de ser una enfermedad crónica e incurable, los avances en su conocimiento se han traducido en una serie de estrategias que quizás podrían clasificarse, de forma académica, dentro de los tres niveles de prevención:

- *Prevención Primaria:* ¿Evitar la enfermedad?
- *Prevención secundaria:* Prevención y/o control precoz de los factores de riesgo asociados con la morbi-mortalidad.
- *Prevención terciaria:* Utilización precoz de las terapias respiratorias disponibles

¿Evitar la enfermedad?

La planificación familiar de la pareja tras el nacimiento de un niño enfermo, el estudio de portadores

entre los familiares y la posibilidad del diagnóstico genético prenatal e, incluso, preimplantacional, son medidas que han disminuido la población pediátrica de fibróticos quísticos. No obstante, los beneficios de la mayor información se ensombrecen por el hecho de que la fibrosis quística no es una enfermedad “del todo o nada”, sino que su gran heterogeneidad clínica está planteando problemas de índole ético, ya que se impide el nacimiento de estos niños en base al análisis genético disponible en la actualidad, sin considerarse el hecho de que algunos pacientes tienen fibrosis quística simplemente eléctrica o química o con síntomas leves¹.

Prevención y/o control precoz de los factores de riesgo asociados con la morbi-mortalidad

Estrategias anti-pseudomonas

Aunque no se conocen bien los indicadores pronósticos tanto en el niño como en el adulto, hay un incremento de la evidencia que la adquisición de la infección por *Pseudomonas aeruginosa* (*Pa*) a edades precoces, contribuye a un peor pronóstico. Tras la *colonización inicial*, se ha demostrado la aceleración de los cambios en la Rx simple de tórax y bronquiectasias más extensas y la *infección bronquial crónica*, con elevación progresiva de anticuerpos, se correlaciona más estrechamente

con el deterioro de la función pulmonar, que la edad y otras variables. En líneas generales, entre un 30%-50% de los niños pueden estar infectados entre los 4 y 7 años, y en la adolescencia, cuando son derivados a las unidades de adultos, pueden estarlo hasta un 70%². Retardar esta progresión es uno de los principales objetivos del pediatra, para lo que se han ido proponiendo diversas líneas posibles de actuación:

Diagnóstico precoz de la enfermedad por screening neonatal

Su implantación en la población general, aunque no disminuye el riesgo de colonización por *Pa*, posibilitaría la monitorización microbiológica precoz, permitiendo, no solo la detección y tratamiento precoz de la colonización inicial sino, mayores posibilidades de éxito en su erradicación debido a las condiciones más favorables del niño (menor densidad de *Pa* y fenotipos no mucoides). Conseguido, hasta ahora, un mejor estado nutricional en los niños así diagnosticados, continúa la controversia acerca de si influirá en los resultados clínicos a largo plazo³.

Impedir o retrasar la adquisición de *Pa* en las vías aéreas

– Evitando la infección cruzada. Las posibles ventajas del screening neonatal, se verían ensombrecidas por la exposición precoz de estos niños a los patógenos habituales de la enfermedad. Tras la adopción, a principios de los 80, de medidas higiénicas tanto en las unidades de seguimiento como en los actos sociales, principalmente la separación entre pacientes infectados y no infectados, se disminuyó el número de infecciones cruzadas y la incidencia anual de infección crónica por *Pa*^{4,5}; se ha documentado, además, la existencia de cepas de alta transmisibilidad. A pesar de estos hechos, las infecciones cruzadas, parecen de limitada importancia en la adquisición de la bacteria, ya que la política de segregación no ha conseguido disminuir la edad media del primer aislamiento en los principales centros (3-5 años), y se sabe hoy que, por lo general, cada paciente alberga su propia cepa durante toda su vida, por lo que, o bien las medidas son insuficientes, o más probable, los reservorios de bacterias se encuentran, principalmente, en la comunidad⁶.

– Evitando posibles factores de riesgo de su adquisición precoz. Algunos estudios, pero no otros, señalan diversas circunstancias que podrían facilitar la adquisición precoz de la bacteria, como los nebulizadores o la administración continuada, en niños pequeños tras el diagnóstico, de profilaxis antibiótica antiestafilocócica –flucloxacilina o cefalosporinas orales entre otras–, conducta inicialmente extendida en algunas unidades euro-

peas⁷; no obstante, una revisión sistemática, ha concluido que no hay evidencias de que la antibioterapia continua hasta los 3 años de edad, se asocie a un riesgo aumentado de colonización por *Pa*⁸, por lo que en el momento actual, no existe evidencia acerca de si los beneficios de la terapia antiestafilocócica preventiva son mayores que sus riesgos.

– Realizando profilaxis anti-pseudomonas, en pacientes de riesgo aún no colonizados. Algunos autores proponen el uso empírico de antibióticos con actividad anti-pseudomonas en pacientes aún no infectados por *Pa*, cuando estén sometidos a hipotéticas situaciones de riesgo, como serían las interurrencias infecciosas virales o la hospitalización prolongada en menores de 1 año⁹. Pero debido a la escasez de estudios profilácticos, estas estrategias preventivas no pueden recomendarse de forma general.

– Con vacunación anti-pseudomonas. Tras los fracasos iniciales, se encuentran en investigación clínica avanzada dos vacunas diferentes: una octavalente conjugada lipopolisacárido- exotoxina-A -*Aerugen*-, que puede tener alguna eficacia clínica, ya que ha demostrado en un estudio retrospectivo de 10 años de duración, como su administración IM anual a 30 niños no colonizados por *P. aeruginosa*, se traducía en mejor valor de FEV1 y en menor porcentaje de colonizaciones crónicas en el grupo vacunado¹⁰. Otra vacuna flagelar bivalente, –Inmuno–, evaluada en 483 pacientes mediante un estudio multicéntrico, randomizado y controlado con placebo, ha demostrado su seguridad, y la reducción significativa tanto de cultivos positivos como de anticuerpos séricos frente a antígenos de *Pa*¹¹. Se investiga, además, con una vacuna recombinante intranasal –proteínas F-I de la membrana externa– que ha evidenciado su buena tolerancia e inmunogenicidad¹².

Tratamiento precoz de la colonización inicial por *Pa*

Aunque se ha llevado a cabo con pautas heterogéneas, es la estrategia que cuenta hoy con pruebas más sólidas de su eficacia en el retraso del comienzo de la infección bronquial crónica. Se basa en que el menor número de bacterias y la ausencia del modo de crecimiento en biofilm –fenotipo mucoides– permite alcanzar la suficiente concentración de antibiótico en el lugar de la infección, permitiendo su erradicación. Actualmente, la mayoría de los centros utilizan ciclos de 3-4 semanas de duración de un aminoglucósido libre de fenoles -TOBI: 300 mg/12 horas, –ensayado ya, en niños mayores de 6 meses–¹³ o Colimicina: 1-2 Megounidades/12 horas–^{4,5} junto con ciprofloxacina oral: 20-30 mg/kg/día en 2 dosis. Estos ciclos suelen repetirse en caso de persistir el aislamiento; si persiste positivo

un tercer cultivo, se considera una colonización crónica, y suele procederse al uso continuado o a meses alternos del antibiótico inhalado, hasta la negativización de, al menos, 3 cultivos practicados con intervalos de 2 meses¹⁴.

No todos los autores, sin embargo, están de acuerdo en considerar la lucha anti-pseudomonas como la piedra angular de la terapia respiratoria, ya que se ha demostrado que la enfermedad puede progresar en ausencia de la misma, y que algunos pacientes toleran su presencia durante años, sin declinar su función respiratoria⁶. Así mismo, pueden asociarse a los mismos cambios clínicos, exacerbaciones pulmonares de otras etiologías y hay algunas evidencias que sugieren que la inflamación precede a la infección, jugando un papel clave en la destrucción pulmonar¹⁵. Incluso un antibiótico como la azitromizina, propuesto actualmente para el tratamiento de la infección crónica por *Pa* sin respuesta a los tratamientos convencionales y acogida de forma entusiasta por su bajo coste, se ha asociado a un efecto favorable en la función pulmonar de los pacientes estudiados –niños mayores de 6 años de edad–, independientemente del estatus de infección crónica por *Pa*¹⁶.

Estrategias preventivas dirigidas contra otros microorganismos

La hipótesis de que las infecciones intercurrentes por microorganismos propios de la comunidad, podrían afectar negativamente la progresión de la enfermedad pulmonar, ha motivado la adopción de distintas medidas en las unidades pediátricas, como la limitación de la asistencia a guarderías o la optimización del calendario vacunal, incluyendo la vacunación anti-gripal anual en mayores de 6 meses y la anti-neumocócica a partir de los 2 meses de edad, aunque aún no hay estudios randomizados controlados que evidencien un beneficio clínico. Siguiendo esta misma línea, dado que el virus respiratorio sincitial es, actualmente, el principal agente viral responsable de infecciones graves del tracto respiratorio inferior en lactantes y niños, las estrategias preventivas disponibles contra el mismo –Anticuerpos monoclonales de administración mensual IM durante la estación de riesgo, y en investigación, vacunación de 3ª generación con proteína de fusión purificada¹⁷–, podrían ser de utilidad en los lactantes con fibrosis quística

Utilización precoz de las terapias respiratorias disponibles

La evidencia de inflamación en el lavado broncoalveolar de lactantes asintomáticos con fibrosis quística (18), así como de anomalías morfológicas estructurales (19), y de la función pulmonar en los primeros

meses de la vida (20), sugiere que esta enfermedad se caracteriza por una progresión indolente desde el nacimiento, incluso en ausencia de una exacerbación aguda o de un deterioro clínico significativo. La supuesta y corta ventana de oportunidad disponible para rentabilizar los tratamientos, junto con el escaso conocimiento de los factores de morbi-mortalidad, explica el por qué de la tendencia al manejo clínico “agresivo” de estos niños, y la utilización precoz, en muchas ocasiones empírica, heterogénea y discutible, de los tratamientos disponibles. A la espera de las nuevas terapias, la mayoría en ensayos clínicos en fase II, los fármacos “de siempre”, pero empleados con múltiples estrategias, ilustran esta realidad:

Terapia antibiótica: ampliamente conocido su uso, y abuso, tanto para *S. aureus* como para *P. aeruginosa*, de forma continua, intermitente ante cultivo positivo, ó sólo en agudizaciones, sigue sin clarificarse el régimen óptimo, preocupando la emergencia de cepas resistentes. La evidencia de efectos beneficiosos a concentraciones sub-inhedoras de algunos fármacos como la azitromicina, ha llevado, incluso, a la idea de su posible utilización como sustituto al tratamiento antibiótico profiláctico continuo anti-estafilocócico en niños que realizan algunos centros²¹, lo que podría incidir en el aumento de las resistencias.

Terapia para el drenaje mucociliar: aunque la fisioterapia se aplica rutinariamente, no hay estudios que hayan evidenciado su impacto sobre el curso de la enfermedad¹⁵ y en cuanto a los preparados que reducen la viscoelasticidad del esputo, los mucolíticos clásicos como la N-acetilcisteína tienen poco efecto a diferencia de otros preparados como la rhDNasa o el suero salino hipertónico, que han evidenciado cierto beneficio en la función pulmonar –algo menor para éste último– de algunos pacientes; los niños de menor edad, con afectación funcional más leve, parecen ser los más beneficiados pero se precisa de una valoración individualizada y se desconoce aún su eficacia en niños menores de 6 años²².

Terapias contra la inflamación: ¿Es apropiado tratar la inflamación en niños en ausencia de infección?

Un reciente estudio longitudinal de 3 años de duración en pacientes mayores de 5 años con valores de FEV₁ > 80% ha evidenciado, a través del estudio en lavados broncoalveolares seriados, el impacto beneficioso sobre parámetros inflamatorios en pacientes tratados con rhDNasa²³. Por otra parte, el escaso número de trabajos publicados y su heterogeneidad, impide conocer el impacto que otros posibles fármacos como esteroides inhalados o anti-inflamatorios no esteroideos, pudieran representar en la historia natural de la enfermedad.

PECULIARIDADES EN EL MANEJO CLÍNICO*Monitorización clínica*

Problemas en la obtención de muestras fiables de las secreciones respiratorias. La incapacidad para la realización de un esputo, algo difícil en niños menores de 5 años, y prácticamente imposible en menores de 3 años, puede retrasar la detección temprana de microorganismos específicos en las vías aéreas. No obstante, el hallazgo de gérmenes en cultivos de exudados oro-faríngeos profundos, obtenidos preferentemente después de la tos voluntaria o la fisioterapia, tiene una especificidad superior al 90%, cuando se le compara con muestras obtenidas por lavado broncoalveolar, aunque su sensibilidad es menor. La obtención de muestras repetidas a intervalos cortos, aumenta esta sensibilidad y en pacientes asintomáticos, se ha señalado un valor predictivo negativo de de un 97%. A pesar de todo, ocasionalmente, debe recurrirse a esputo inducido o, incluso, lavado broncoalveolar en lactantes y niños pequeños, sintomáticos y con cultivos oro-faríngeos persistentemente negativos²⁴.

Monitorización de la progresión de la enfermedad. En el niño mayor, al igual que el adulto, las medidas de función pulmonar obtenidas por espirometría, y particularmente el FEV1, se consideran como el mejor indicador pronóstico. Desafortunadamente, los niños menores de 6 años de edad son, generalmente, incapaces de realizar una espirometría fiable y los nuevos equipos y técnicas disponibles para la medición de la función pulmonar en los pacientes menores de esta edad, son de alto coste, complejos y actualmente disponibles en muy pocos centros. De ahí, que muchos de los tratamientos empleados, particularmente en niños pequeños, adolezcan de una medición objetiva de los resultados.

Administración de fármacos

La ventana de oportunidad para el manejo de la enfermedad pulmonar que concedería, al menos inicialmente, la fibrosis quística en el niño, permitiendo adelantarse a los acontecimientos con el uso precoz de las estrategias terapéuticas disponibles, puede verse ensombrecida por la connotación de ser propiamente un niño:

– *Los problemas éticos que plantea la investigación pediátrica*, motivan el retraso en la aprobación del empleo de muchos de los fármacos, y reticencias para su administración, especialmente en niños menores de 4-6 años; es el caso de las quinolonas, o medicamentos tan comúnmente utilizados como los B2 adrenérgicos de acción prolongada, entre muchos otros.

– *La demora en la disponibilidad de presentaciones y dosificaciones* apropiadas a la edad del niño, puede complicar su administración. Esto podría ilustrarse con el empleo de los medicamentos administrados a través de sistemas de inhalación, lo que exige un amplio rango de dispositivos, que se adapten al pequeño tamaño del niño y a la capacidad de colaboración en función de la edad.

– *Las dificultades en la monitorización objetiva de la eficacia de un determinado fármaco*, unidas al alto coste que suponen la mayoría de los disponibles, ensombrecen y hacen tímidas las indicaciones, y más aún las estrategias precoces, precisándose estudios a largo plazo que evalúen el impacto real sobre la enfermedad.

– *Los posibles efectos secundarios* de tratamientos tan prolongados en niños en crecimiento, obligan a estudios a muy largo plazo que avalen su perfil de seguridad, posponiendo sus posibles beneficios en una enfermedad que avanza inexorablemente.

...el cielo ha estatuido que, pues lo imposible pido, lo posible aún no me den”

MIGUEL DE CERVANTES

BIBLIOGRAFÍA

- Bush A, Wallis C. Time to think again: Cystic Fibrosis is not an “all or none” disease. *Pediatr Pulmonol* 2000;30:139-144
- Emerson J, Rosenfeld M, McNamara S, Ransey B, Gibson RL. Pseudomonas aeruginosa and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2002;34:91-100
- Farrel PM, Kosorok MR, Rock MJ et al. Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth. *Pediatrics* 2001;107:1-13
- Frederiksen B, Koch C, Hoiby N. Changing epidemiology of pseudomonas aeruginosa infection in Danish cystic fibrosis patients (1974-1995). *Pediatr Pulmonol* 1999;28:159-166
- Lee TWR, Browniww KG, Denton M, Littlewood JM, Conway SP. Reduction of chronic Pseudomonas aeruginosa infection at a regional pediatric cystic fibrosis center. *Pediatr Pulmonol* 2004;37:104-110.
- Doring G, Conway SP, Heijerman HG et al. Antibiotic therapy against Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis: A European consensus. *Eur Respir J* 2000;16:749-767
- Ratjen F, Comes G, Paul K et al. Effect of continuous antistaphylococcal therapy on the rate of P aeruginosa acquisition in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2001;31:13-16
- Smith R, Walters S. Prophylactic antibiotics for cystic fibrosis. *The Crochrane Database of Systematic Reviews* 1, 2003:681-689
- Heinzi B, Eber E, Oberwaldner B, Haas G, Zach MS. Effects of inhaled gentamicina prophylaxis on acquisition of Pseudomonas aeruginosa infections in patients with cystic fibrosis: a pilot study. *Pediatr Pulmonol* 2002; 33:32-37
- Lang AB, Rúdeberg A, Schoni MH et al. Vaccination of cystic fibrosis against pseudomonas aeruginosa reduces the proportion of patients infected and delays time to infection. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:504-510

11. Doring G. Prevention of pseudomonas infection in patients with cystic fibrosis by vaccination with a bivalent pseudomonas flagella vaccine. *Pediatrics* 2003 ;23 (10):21
12. Baumann U, Mansouri E, von Specht BU. Recombinant OprF-OprI as a vaccine against *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Vaccine* 2004;22:840-847
13. Gibson RL, Emerson J, McNamara S et al. Significant microbiological effect of inhaled tobramycin in young children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:841-849
14. Vázquez C, Elorz J, Baranda F, Sojo A, Pijoan JI. Early treatment of bronchial colonisation with *P. aeruginosa*. Twelve-year experience. *J Cystic Fibrosis* 2002;1:S51
15. Ratjen F, Doring G. Cystic fibrosis. *Lancet* 2003;361:681-689
16. Equi A, Balfour-Lynn I, Bush A, Rosenthal M. Long term azithromycin in children with cystic fibrosis: a randomised, placebo controlled crossover trial. *Lancet* 2002;360:978-984.
17. Piedra PA, Cron JG, Jewel A et al. Immunogenicity of a new purified fusion protein vaccine to respiratory syncytial virus: a multi-center trial in children with cystic fibrosis. *Vaccine* 2003;21:2448-2460
18. Khan TZ, Wagener JS, Bost T, Martínez J, Acurso FJ, Riches DW. Early pulmonary inflammation in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1075-1082
19. Long FR, Williams RS, Castile RG. Structural airway abnormalities in infants and young children with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2004; 144:154-161
20. Nielsen KG, Pressler T, Klug B, Koch C, Bisgaard H. Serial lung function and responsiveness in cystic fibrosis during early childhood. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:1209-1216
21. Southern KW, Barrer PM. Azithromycin for cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2004;24:834-838.
22. Quan JM, Tiddens HA, Sy JP And Pulmozyme Early Intervention Trial Study Group. A two-year randomized, placebo-controlled trial of dornase alfa in young patients with cystic fibrosis with mild lung function abnormalities. *J Pediatr* 2001;139:813-820
23. Paul K, Rietchel R, Ballmann M et al. Effect of treatment with Dornase-alpha on airway inflammation in patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:719-725
24. Armstrong DS, Grimwood K, Carlin JB, Carzino R, Olinsky A, Pelan PD. Bronchoalveolar lavage or oropharyngeal cultures to identify lower respiratory pathogens in infants with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1996;21:267-275

REHABILITACIÓN EN FIBROSIS QUÍSTICA

L. Muñoz, F. Mayordomo, G. Vega, M. Rodríguez-Cañas*, M. Mejías**, M. Prieto**.

Servicio de Rehabilitación. H.U. Reina Sofía. Córdoba. Servicio de Rehabilitación. H. Puerta del Mar. Cádiz.

Unidad de Fisioterapia. H.U. Reina Sofía. Córdoba.

INTRODUCCIÓN

En un programa de Rehabilitación Respiratoria, nos planteamos como objetivos devolver al paciente al mejor nivel funcional posible, para conseguir una mayor independencia de su entorno y en definitiva mejorar la calidad de vida relacionada con la salud¹⁸. Para ello, el programa de rehabilitación respiratoria pretende:

Ayudar a la expulsión de secreciones del árbol respiratorio con el fin de evitar la obstrucción bronquial. Existen diferentes técnicas que se pueden utilizar y según diferentes estudios comparativos ninguna de ellas es la terapia ideal, de manera que lo importante será conocer y trabajar con algunas de ellas para manejarlas bien.

Para prevenir y reducir la disnea trabajaremos mediante ejercicio controlado, fortalecimiento muscular y técnicas de relajación y respiración controlada.

Igualmente, debemos evitar/tratar las deformidades como la cifosis dorsal tan frecuentes, sobre todo, en la adolescencia mediante ejercicios correctores.

Es necesario disponer de un ambiente tranquilo, un espacio aireado y aseado y una cama o mesa especial destinada a tal efecto⁷. Debemos ofrecer una educación sanitaria adecuada al paciente y sus familiares haciéndoles conocer todo lo relacionado con la rehabilitación, una información que en ocasiones se amplía con métodos audiovisuales en algunos centros, con el objetivo de mejorar su cumplimiento.

LA EDAD DEL PACIENTE

La edad del paciente es un factor a considerar a la hora de emplear las distintas técnicas, principalmente por el grado de colaboración⁸. La fisioterapia puede iniciarse en el mismo momento del diagnóstico y debe realizarse de dos a tres veces al día o más si se considera necesario en función de la gravedad y las complicaciones existentes⁹, procurando efectuarla antes de la ingesta de alimento o bien 2 horas tras haber comido.

En los niños de corta edad, incluso hasta en los adolescentes, es necesario que un adulto se responsabilice de la fisioterapia, realizándola de 2 a 3 veces al día, de manera que se garantice un tratamiento adecuado, por lo que es fundamental un correcto aprendizaje de las técnicas por el paciente, o por un familiar en caso de los niños⁶.

En el lactante se basará en la fisioterapia convencional; es importante drenar los lóbulos superiores ya que el niño pasa gran parte del tiempo en decúbito. Tener presente que hemos de evitar posturas que agraven el reflujo gastroesofágico^{5,6}.

En la etapa preescolar el juego tiene un papel fundamental, en este momento puede iniciarse el aprendizaje del ciclo activo (hacia los dos años). En algunos Hospitales, completan la fisioterapia en este momento con el Flutter y la máscara de PPE.

En la preadolescencia (8-9 años) debemos iniciar el autotratamiento apoyando la sensación de independencia y de valía por sí mismos.

Durante la adolescencia¹¹ deberemos estar atentos ante el cumplimiento de la terapia para que durante esta época y en la edad adulta el paciente adquiera mayor autonomía y responsabilidad; aquí debe ya practicar un programa de ejercicio físico donde la familia deberá colaborar en su elección⁴.

El tiempo aproximado por sesión es de unos 20 minutos, salvo en lactantes que se reducirá a 5-10 minutos. En cada postura productiva no excederá los 10 minutos y en cada sesión no se utilizarán más de tres posturas.

TÉCNICAS EN REHABILITACIÓN RESPIRATORIA

Según una reciente revisión Cochrane, que compara la fisioterapia respiratoria con la ausencia de la misma en la FQ, no hay evidencias claras que apoyen los efectos benéficos de la fisioterapia en pacientes con Fibrosis Quística (FQ), aunque sí hay estudios que indican que son de ayuda a corto plazo. Los trabajos publicados no ofrecen alto nivel de evidencia debido a que es complicado que un ensayo incorpore un grupo control sin tratamiento por razones éticas. Por otra parte no es fácil realizar ensayos controlados con asignación al azar en la práctica de la fisioterapia respiratoria al no poder reemplazar fácilmente una intervención claramente física por un tratamiento simulado²³.

Técnicas que facilitan la eliminación de secreciones^{7,9,15}

Fisioterapia respiratoria convencional: forma parte del manejo habitual de estos pacientes, y pretenden facilitar la eliminación de las secreciones bronquiales. Entre ellas está el drenaje postural, la percusión, tos provocada y dirigida, vibraciones y la técnica de espiración forzada (TEF) o "huffing".

Ciclo activo

Consiste en un conjunto de técnicas que se aplica de forma secuencial para favorecer la movilización de secreciones; comienza con una respiración controlada seguida de ejercicios de expansión torácica acompañada a veces de clapping o vibraciones y finaliza con la maniobra de espiración forzada, de manera que al terminar se provoca un episodio de tos productiva.

No debe ser incómodo para el paciente ni originar excesivo cansancio.

Hay estudios que muestran su efectividad en la función pulmonar cuando es aplicado de forma asistida²⁶.

Drenaje autógeno

Consiste en realizar una respiración controlada ajustando la frecuencia, localización y profundidad de la respiración. El paciente lo realiza por sí mismo sin necesitar la ayuda del fisioterapeuta.

Terapia de Vojta

Es una técnica que se ha venido utilizando en otras patologías, especialmente en pacientes con parálisis cerebral, y recientemente el Hospital Niño Jesús de Madrid ha comenzado a utilizarla en niños con FQ con resultados esperanzadores²⁵.

Ayudas mecánicas para la eliminación de secreciones

Han sido ideadas para ayudar al cumplimiento de la fisioterapia. Entre las más utilizadas destacamos las siguientes:

Flutter (presión espiratoria positiva oscilante)

Es un dispositivo portátil consistente en una pipa de plástico con un cono, una tapadera perforada y una bola de acero, que al soplar genera un movimiento de la bola la cual produce una vibración oscilatoria de alta frecuencia que se transmite a través de las vías aéreas despejando las secreciones bronquiales. Se utiliza en las posiciones de drenaje y ofrece una mayor independencia al paciente. Se considera una aceptable alternativa frente a la fisioterapia estándar en pacientes con FQ¹¹.

Máscara de presión espiratoria positiva (PEP): máscara facial con una resistencia espiratoria. No está claro si la PEP es más o menos efectiva en la desobstrucción de las vías respiratorias en pacientes con FQ que otras modalidades de fisioterapia, aunque los estudios apuntan hacia la preferencia de los pacientes a favor de PEP comparado con otras técnicas, pero este resultado proviene de estudios de baja calidad^{8,20}.

Presión espiratoria positiva de alta presión

Compresión torácica de alta frecuencia: se aplica mediante un chaleco conectado a una bomba que genera un flujo de aire oscilatorio entre 5-20 Hz. Su utilización se ve reducida por su elevado coste.

Ventilador intrapulmonar percusivo: Combina la percusión torácica interna mediante miniestallidos de aire a 200-300 ciclos por minuto y la penetración de un aerosol continuo.

En nuestro Hospital no tenemos experiencia en la utilización de las ayudas mecánicas para la ayuda en la expulsión de secreciones.

Hay estudios que indican que la efectividad del drenaje postural y la percusión –realizada por profesionales entrenados– es tan efectiva como el ventilador intrapulmonar percusivo y la compresión torácica de alta frecuencia en pacientes con FQ²⁴. Recientemente hemos comenzado a utilizar en pacientes ingresados en UCI el Ventilador intrapulmonar percusivo (Percusionaire).

Ejercicios de reeducación respiratoria

Con ellos se pretende mejorar la función del diafragma mediante un patrón respiratorio que disminuya la frecuencia respiratoria y con un volumen corriente elevado.

Ejercicio de entrenamiento muscular

Ante la aparición de disnea, el paciente disminuye la actividad física y esto a largo plazo origina descondicionamiento muscular, situación que a su vez implica mayor fatiga ante esfuerzos, creándose así un círculo vicioso que debemos frenar. Hay trabajos que sugieren que la función pulmonar declina más lentamente en pacientes que realizan ejercicio que en aquellos que no lo hacen²¹. Sin embargo, las conclusiones acerca de la eficacia del entrenamiento físico en la fibrosis quística están limitadas según una revisión Cochrane reciente: está aceptado por la mayoría de los pacientes y de los profesionales sanitarios que el ejercicio mejora la disnea y la tolerancia al ejercicio, pudiendo ser también una parte del manejo de la diabetes en la fibrosis quística ya que mejora el apetito y contribuye a lograr una imagen corporal más positiva; también puede demorar la aparición de osteoporosis, disminuye la ansiedad y la depresión, incrementa la sensación de bienestar y el rendimiento en el trabajo. También mejora ciertos indicadores fisiológicos como la frecuencia cardíaca, los niveles de lactato en sangre y la expresión de los antígenos de superficie en los neutrófilos¹⁶. En definitiva, hay datos que apoyan que el entrenamiento físico puede incrementar la calidad de vida a corto plazo. Concluye que la eficacia del entrenamiento físico en la FQ es limitada pero que no hay pruebas para desalentar esta práctica³. La prescripción de ejercicio debe ser individualizada, según la capacidad del paciente.

Previamente, es necesario realizar una prueba de esfuerzo limitada por síntomas para valorar la respuesta al ejercicio. En nuestro Hospital utilizamos la prueba de 6 minutos marcha.

En cuanto a la intensidad del ejercicio, dependerá de la gravedad de la enfermedad, evaluando los síntomas, para ello, en nuestro grupo usamos la escala de Borg (percepción del esfuerzo, sensación de disnea y cansancio en piernas) y la escala analógica visual de evaluación de la disnea¹, la frecuencia cardíaca y la saturación de oxígeno.

El programa debe ser progresivo y continuado, realizando pocos ejercicios para evitar que el paciente acabe por abandonarlo, especialmente en los adolescentes⁴. Una combinación de ejercicio aeróbico y de resistencia parece ser la mejor forma de abordar el programa de ejercicios en la FQ²². El tipo de ejercicio debe estar relacionado con el ambiente socioeconómico, la ocupación, la motivación del individuo y la severidad de la enfermedad. Se consideran efectivos la natación, bicicleta, carrera al aire libre, saltos en cama elástica o con cuerda, ping-pong, y otros muchos, siempre y cuando al enfermo le guste realizarlos².

El tiempo recomendado para la realización de ejercicio es de 20 a 30 minutos 3 ó 4 veces por semana, la frecuencia cardíaca estará comprendida entre el 60-85% de la frecuencia cardíaca máxima, y monitorizaremos la frecuencia cardíaca y la saturación de Oxígeno.

Destacar que hay que tener especial cuidado ante la existencia de diabetes o en épocas de verano por la posibilidad de depleción salina¹⁷.

TRASPLANTE DE PULMÓN

El trasplante bipulmonar es un tratamiento con buenos resultados y actualmente es de elección en pacientes con enfermedad pulmonar avanzada, a pesar del aumento del riesgo en los pacientes con FQ¹³. La rehabilitación comienza en la sala de cuidados intensivos, una vez estabilizado hemodinámicamente el paciente, generalmente entre las 24-48 horas postrasplante. En un principio se ayudará a la extubación del paciente; en el momento en que sea posible, se adoptan posturas para favorecer expulsión de secreciones y se realizan ejercicios de respiración diafragmática, así como tos asistida y movilizaciones pasivas de extremidades –que pasarán a realizar de forma activa/asistida en cuanto el paciente lo tolere.

El tratamiento fisioterápico en el trasplantado se realiza 2 veces al día en nuestro Hospital.

Una vez en planta, se continúa con el tratamiento, se inicia la bipedestación según la tolerancia del enfermo, y posteriormente la deambulación. En cuanto las condiciones clínicas lo permitan, el enfermo acude a la sala de ejercicios respiratorios donde se continúa con el programa, se reentrenará al esfuerzo de forma progresiva y en sesiones al principio breves. En nuestro Hospital esta

fase es de unos 3 meses tras los cuales el paciente es dado de alta hospitalaria, pasando a realizar posteriormente el programa de rehabilitación de mantenimiento en domicilio. Esta última fase dura de por vida, con la realización de controles, que en nuestro caso realizamos

a los 3, 6, 12 y 18 meses del trasplante, mediante una valoración funcional que incluye el test de 6 minutos marcha, cuestionarios de calidad de vida, valoración osteomuscular etc. para valoración evolutiva¹⁹.

BIBLIOGRAFÍA

- Antonello M, Delplanque D et Selleron B. Kinésithérapie respiratoire: démarche diagnostique, techniques d'évaluation, techniques kinésithérapiques. Encycl Méd Chir (Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Kinésithérapie-Médecine physique-Readaptation, 26-500-C-10,2003,24p.
- Blau H, Mussaffi-Georgy H, Fink G et al. Effects of an intensive 4-week summer camp on cystic fibrosis: pulmonary function, exercise tolerance and nutrition. Chest 2002 Apr;121(4):1117-22.
- Bradley J, Moran F. Entrenamiento físico para el tratamiento de la fibrosis quística. En: La Cochrane Library plus en español. 2002 Oxford: Update Software
- Britto MT, Garret JM, Konrad TR et al. Comparison of physical activity in adolescents with cystic fibrosis versus age-matched controls. *Pediatr Pulmonol.* 2000; 30:86-91
- Button BM, Heine RG, Catto-Smith AG. Chest physiotherapy, gastro-oesophageal reflux, and arousal in infants with cystic fibrosis. *Arch Dis Chil.* 2004 May;89(5):435-9.
- Button BM, Heine RG, Catto-Smith AG. Chest physiotherapy in infants with cystic fibrosis: to tip or not? A five-year study. *Pediatr Pulmonol.* 2003 Mar;35(3):208-13
- Castillo J. Fisioterapia. Cap 12. En: Salcedo A, García MD. Fibrosis Quística. Ed. A Salcedo Posadas 1998.
- Elkins MR, Jones A, van der Schans C. Fisioterapia con presión espiratoria positiva para la desobstrucción de las vías respiratorias en pacientes con fibrosis quística. En: La Cochrane Library plus en español. Oxford: Update Software.)
- Escribano A et al. Fibrosis quística. Importancia de la fisioterapia respiratoria. Cap 31 En: Jiménez, Servera, Vergara. Prevención y Rehabilitación en patología respiratoria crónica. Ed Panamericana, 2ª ed, 1994.
- Escribano A. Diagnóstico y tratamiento de la exacerbación infecciosa en la fibrosis quística. *Arch Bronconeumol* 2000; 36:525-532.
- Gondor M, Nixon PA, Mutich R et al. Comparison of flutter device and chest physical therapy in the treatment of cystic fibrosis pulmonary exacerbation. *Pediatr Pulmonol.* 1999 Oct;28(4):255-60
- Gulmans VA, de Meer K, Brackel HJ et al. Outpatient exercise training in children with cystic fibrosis: physiological effects, perceived competence, and acceptability. *Pediatr Pulmonol.* 1999 Jul;28(1):39-46.
- Lama R, Santos F, Dapena J, et al. Trasplante Pulmonar por Fibrosis Quística: Experiencia del Hospital Reina Sofía. *Anales Españoles de Pediatría.* Murcia, Nov 1999, 72.
- Maiz L, Baranda F, Coll R et al. Normativa del diagnóstico y el tratamiento de la afección respiratoria en la fibrosis quística. *Arch Bronconeumol* 2001; 37:316-324.
- Morales P, Morant P, Solé A et al. Rehabilitación respiratoria en fibrosis quística y bronquiectasias. Cap 18 en Güell R, de Lucas P. Rehabilitación Respiratoria. Medical & Marketing Communications. 1999
- Nikolaizik WH, Simon HU, Iseli P et al. Effect of 3 weeks rehabilitation on neutrophil surface antigens and lung function in cystic fibrosis. *Eur Respir M.* 2000 May;15(5):942-8.
- Patricia A, Nixon PhD. Cystic Fibrosis. Chapter 18 (111 a 117) en: Exercise, management for persons with chronic disease and disabilities. Larry J. et al. 2ª ed 2003. Ed Human Kinetics.
- Pazos F. Aspectos anatomofuncionales y clínicos de la terapia física Cap. 11. En: Fibrosis Quística. Salcedo A, García MD. Ed A Salcedo Posadas. 1999.
- Ramos M, Ussetti P. Rehabilitación respiratoria en la cirugía de reducción de volumen y el trasplante pulmonar. Cap 20. En: Rehabilitación Respiratoria. Guell R, de Lucas P. Ed Medical & Marketing Communications. 1999.
- Sánchez H, Dapena FJ, Gómez F. Estudio comparativo de la eficacia de dos protocolos de fisioterapia respiratoria en pacientes con fibrosis quística. *Arch Bronconeumol* 1999;35: 275-279.
- Schneiderman-Walker J et al. A randomized controlled trial of a 3-year home exercise program in cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2000 Mar;136(3):279-80.
- Selvadurai HC et al. Randomized controlled study of in-hospital exercise training programs in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2002 Mar; 33(3):194-200.
- Van der Schans C, Prasad A, Main E. Fisioterapia torácica comparada con ausencia de fisioterapia torácica para la fibrosis quística (Revisión Cochrane traducida). En: La Cochrane Library plus en español, número 4, 2004. Oxford, Update Software Ltd.
- Varekojis SM, Douce FH, Flucke RL et al. A comparison of the therapeutic effectiveness of and preference for postural drainage and percussion, intrapulmonary percussive ventilation, and high-frequency chest wall compression in hospitalized cystic fibrosis patients. *Respir Care.* 2003 Jan;48(1):24-8
- Vojta V. El principio Vojta. Ed. Springer Verlag Ibérica. 1995.
- Williams MT, et al. Acute respiratory infection in patients with cystic fibrosis with mild pulmonary impairment: comparison of two physiotherapy regimens. *Aust J Physiother.* 2001; 47(4):227-36.

TERAPIA GÉNICA Y FUNCIONAL EN FIBROSIS QUÍSTICA

J. M. Arán Perramón.

Centro de Genética Médica y Molecular. Institut de Recerca Oncològica. Hospital Duran i Reynals. Barcelona.

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad hereditaria grave provocada por anomalías que afectan a la producción, procesamiento y/o actividad de la proteína

CFTR, un canal de cloruros regulado por AMP cíclico y localizado en la membrana apical de las células epiteliales. El fenotipo de la FQ es complejo y, aunque su afec-

tación es multiorgánica, las manifestaciones más graves se producen en el pulmón debido a un desequilibrio en el movimiento (absorción/secreción) de agua y electrolitos en las vías respiratorias. Ello provoca la acumulación de secreciones viscosas que favorecen la persistencia de infecciones bacterianas e inflamación crónicas. Por lo tanto, el desarrollo de estrategias terapéuticas efectivas debería estar condicionado a una intervención temprana, antes de que se produjera un deterioro significativo de la función pulmonar.

Aunque en los últimos años se han realizado importantes progresos, tanto a nivel de diagnóstico molecular como en el control de la infección e inflamación pulmonar, la FQ carece aún de un tratamiento causal satisfactorio. El análisis molecular detallado de algunas de las más de 1.000 mutaciones identificadas en el gen CFTR ha permitido clasificarlas de acuerdo con los defectos subyacentes a nivel de mRNA o a nivel de proteína. Así, nuevas estrategias farmacológicas en desarrollo pre-clínico o en ensayos clínicos de Fase 1 se dirigen hacia mutaciones específicas relativamente comunes. Las mutaciones de Clase I no producen proteína CFTR debido a una señal de parada prematura en el gen CFTR. Dichas mutaciones pueden corregirse mediante el uso de aminoglicósidos, que inducen a "saltarse" la señal aberrante de parada. Las mutaciones que producen una proteína CFTR estructuralmente inestable integran la Clase II. Éstas pueden orientarse hacia un correcto plegamiento y tráfico proteico intracelular mediante manipulación de las interacciones chaperona / CFTR, utilizando chaperonas químicas o fármacos que afectan a la regulación génica, como los butiratos. La producción de una proteína CFTR con un transporte de cloruros reducido debido a un defecto en la regulación del canal constituye la base de las mutaciones de Clase III. Isoflavonas como la genisteína pueden superar dicho bloqueo de la regulación. Las mutaciones que reducen parcialmente la conductancia de cloruros a través del canal CFTR (Clase IV) pueden ser estimuladas con inhibidores de fosfodiesterasas como la milrinona. Finalmente, las mutaciones que conducen a una reducción severa de la proteína CFTR normal forman la Clase V. Niveles incrementados de proteína CFTR podrían generarse mediante tratamiento con butiratos o ser suplementados mediante terapia génica. Aunque muchas de las mutaciones poco frecuentes identificadas en el gen CFTR no se encuentran aún clasificadas se están realizando estudios de correlación genotipo / fenotipo para optimizar su abordaje terapéutico. El cribado a gran escala de familias de fármacos obtenidas mediante diseño racional, junto con la farmacogenómica y la proteómica constituyen recientes avances tecnológicos que sin duda incidirán positivamente en la identificación de fármacos específicos, más seguros y

eficientes, para una terapia personalizada contra la fibrosis quística.

Por otra parte, la terapia génica es un área en constante evolución que ofrece el potencial para curar la fibrosis quística. Se ha especulado que dicha enfermedad monogénica podría corregirse mediante expresión del gen CFTR en un pequeño porcentaje (6-10%) de las células epiteliales afectadas en el pulmón, un órgano relativamente accesible. Sin embargo, la fibrosis quística muestra una compleja patofisiología en las vías respiratorias. Ello es consecuencia tanto de la gran variedad de tipos celulares que componen el epitelio respiratorio y de su localización anatómica, como del patrón de expresión fuertemente regulado y de la diversidad funcional que presenta el canal CFTR en dichas células. Se desconoce aún el tipo o tipos celulares diana más adecuados para una terapia génica efectiva contra la fibrosis quística.

Hasta el momento, se han realizado 30 ensayos clínicos de terapia génica para la fibrosis quística, utilizando fundamentalmente tres tipos de vectores recombinantes: adenovirus, virus adeno-asociados y diferentes tipos de liposomas catiónicos (<http://www.wiley.co.uk/wiley-chi/genmed/clinical/>). En la mayoría de dichos ensayos se ha demostrado que la transferencia del gen CFTR es factible, aunque baja y transitoria para cualquiera de los vectores que se utilizaron. Para que la terapia génica para la fibrosis quística pueda llegar a ser una realidad en la práctica clínica, habrán de superarse una serie de obstáculos relacionados con la transferencia del gen CFTR a las vías respiratorias.

En primer lugar, en el epitelio respiratorio existen barreras extracelulares naturales como el moco o el glicocáliz, que dificultan los procesos de transferencia génica. Un pretratamiento con agentes mucolíticos y/o el uso de compuestos que inciden sobre la abertura de las uniones gap para acceder a la membrana basolateral de las células epiteliales (EGTA, anticuerpo anti-E-cadherina, caprato sódico, manitol,...) puede resultar beneficioso como tratamiento adyuvante para mejorar la eficiencia de transferencia génica. Para superar a las barreras intracelulares, entre las que destacan la presencia de nucleasas citoplasmáticas y la membrana nuclear, especialmente para vectores no víricos se está analizando la co-administración de inhibidores de proteasomas y la adición de señales de localización nuclear.

Otro factor clave para incrementar la eficiencia de dicho proceso es la ingeniería de vectores, que está experimentando un progreso cualitativo y cuantitativo importante durante los últimos años. Respecto a los vectores sintéticos, el direccionamiento de nanopartículas mediante péptidos o ligandos específicos hacia un determinado receptor presente en membrana apical de las células epiteliales respiratorias (como el receptor de ser-

pina) y su internalización por endocitosis ha mejorado su eficiencia de transfección. Por otra parte, se han identificado y/o manipulado recientemente virus que reconocen la membrana apical de las células epiteliales (RSV, SeV, AAV5,...), se han redireccionado vectores adenovíricos y basados en el virus adeno-asociado a receptores de la superficie apical (bradiquinina, uroquinasa, activador de plasminógeno de la uroquinasa,...), y se han pseudotipado vectores lentivirales con proteínas de la envuelta de virus con tropismo por el epitelio respiratorio (coronavirus 229E, influenza A, filovirus,...). En cualquier caso, la expresión transgénica de CFTR será transitoria y serán necesarias administraciones repetidas de vector a no ser que se alcancen células progenitoras pulmonares con un vector que pueda mantenerse de forma estable.

Se están analizando dos estrategias para evitar las respuestas inmunes del individuo receptor hacia el vector vírico: la inmunosupresión transitoria y el uso de vectores "invisibles" mediante recubrimiento con PEG. En lo concerniente a los vectores no víricos, se está intentando mitigar los componentes inflamatorios del DNA bacteriano mediante metilación de los motivos

CpG. Finalmente, se están mejorando las unidades de expresión para hacerla más persistente. En este sentido, se ha introducido el uso de promotores eucariotas o híbridos (poliubiquitina C, factor de elongación 1alfa, CMV-ubiquitina B,...). Debido a que se ha sugerido que las secuencias genómicas podrían resultar esenciales para una expresión prolongada *in vivo*, una estrategia alternativa se centra en el desarrollo de cromosomas artificiales u otros sistemas auto-replicativos.

Mención aparte merece la introducción de nuevas tecnologías, como la reparación génica dirigida de mutaciones en el gen CFTR, tanto a nivel de DNA (quimeroplastia, SFHR,...) como a nivel de RNA (SmaRT). Si se consigue inducir una corrección de mutaciones específica y a niveles terapéuticos, se podrá garantizar un control fisiológico de la expresión de CFTR.

El uso de modelos animales apropiados, paralelamente al desarrollo de protocolos clínicos preliminares en el análisis de nuevas estrategias terapéuticas, es primordial para acercar la terapia génica a los pacientes con fibrosis quística.

MESA REDONDA: ESTADO ACTUAL DEL TRASPLANTE PULMONAR

INTRODUCCIÓN

A. Álvarez Kindelán.

Unidad de Trasplante Pulmonar. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Desde la década de los 90, el trasplante pulmonar se ha consolidado como un tratamiento eficaz para determinados pacientes con enfermedad pulmonar severa en fase terminal, prolongando su supervivencia y mejorando su calidad de vida. En nuestra Comunidad, el primer trasplante pulmonar se realizó en 1993, desde entonces, casi dos centenares de pacientes se han trasplantado con resultados superponibles a los centros de gran experiencia mundial y mejores que los del Registro Internacional¹. Tras once años de experiencia, parece buen momento para actualizar nuestros conocimientos acerca del trasplante pulmonar y analizar los resultados obtenidos.

El objetivo fundamental de la Mesa Redonda no solo es presentar los resultados del Grupo de Trasplante Pulmonar, ni estudiar problemas perioperatorios inherentes al trasplante, tales como el manejo de complicaciones postoperatorias, de la infección o del rechazo, sino tratar aspectos con los que se enfrenta el neumólogo, tales como la indicación de trasplante para algunos de sus

pacientes y el momento en el que debe ser remitido a evaluación como candidato. Así mismo, cada vez con más frecuencia, nos vamos a encontrar pacientes trasplantados en nuestra consulta con problemas concretos que debemos resolver. En este sentido, se hace necesario conocer los fundamentos del Proceso Trasplante Pulmonar, que se implanta en nuestra Comunidad en 2005.

El análisis de nuestra actividad de donación y trasplante es fundamental para determinar si nuestros resultados son los idóneos e identificar aspectos potencialmente mejorables. Así, el Dr. Salvatierra va a presentar un estudio comparativo global de las cifras de donación y trasplante en Andalucía. Existen aspectos importantes a analizar, tales como que, a pesar de tener la tasa de donación multiorgánica más alta de España², la validez de pulmones para trasplante es inferior a la del resto del país con una supervivencia menor de los pacientes que reciben pulmones procedentes de Andalucía³. También encontramos diferencias cuando analizamos las indicaciones de trasplante, con un predominio de enfermedad