

9. CONTROL DE LA INFECCIÓN RESPIRATORIA EN EL NIÑO CON FIBROSIS QUÍSTICA

A. Salcedo Posadas, R. M. Girón Moreno,
J. L. Rodríguez Cimadevilla, F. Romero Andújar

PUNTOS CLAVE

- Importancia de la detección precoz de microorganismos, sobre todo *Pseudomonas aeruginosa*, para la mejora del pronóstico y la supervivencia.
- Tratamiento agresivo del primer aislamiento, detección intermitente e infección crónica.
- No se deben olvidar los microorganismos multiresistentes y emergentes como *P. aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans* o *Staphylococcus aureus* resistente a la metilicina (SAMR).
- Hay que tener en cuenta que existen terapias alternativas, además del tratamiento antibiótico, que influyen en el pronóstico (nutrición, fisioterapia respiratoria y ejercicio aeróbico, antiinflamatorios-inmunomoduladores-mucolíticos).
- Es importante el seguimiento por un grupo multidisciplinar.

DEFINICIÓN

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad multisistémica de origen genético que se transmite con herencia autosómica recesiva. La proteína anómala, codificada por el gen FQ, causa un mal funcionamiento en diferentes canales para la conducción de iones en todas las glándulas exocrinas del organismo y provoca secreciones espesas, difíciles de expulsar. Esta disfunción genera un círculo vicioso obstrucción-inflamación-infección, con tendencia a la infección crónica con las consiguientes manifestaciones clínicas. La afectación respiratoria es la principal causa de morbimortalidad.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de FQ en la población caucasiana es de 1/2.500-4.500 nacidos vivos. Es infrecuente en la raza negra (1/17.000) y en los orientales (1/90.000). Se estima que un 5% de las personas de raza blanca son portadoras del gen anómalo.

ETIOLOGÍA

Los microorganismos más frecuentes hallados en la FQ son: *S. aureus*, *Haemophilus influenzae* y *P. aeruginosa*, aunque cada día es más habitual encontrar patógenos resistentes a antibióticos como *B. cepacia*, *S. maltophilia*, *A. xylosoxidans* o SARM. Tampoco debe olvidarse el papel de los hongos (*Candida* y *Aspergillus*), micobacterias atípicas y virus.

CLÍNICA

Esta enfermedad puede cursar con diferentes manifestaciones (Tabla I).

Tabla I. Características fenotípicas sugestivas de fibrosis quística

Sinupatía o bronconeumopatía crónica manifestada por:

- Colonización/infección persistente por microorganismos habituales en estos pacientes: *S. aureus*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa* y *B. cepacia*
- Tos y producción de esputo purulento crónico
- Alteraciones persistentes en la radiografía de tórax (bronquiectasias, atelectasias, infiltrados, hiperinsuflación)
- Obstrucción de vías aéreas con sibilancias y atrapamiento aéreo
- Poliposis nasal o alteraciones de los senos paranasales en la radiografía convencional o en la tomografía computarizada
- Acropaquias

Alteraciones gastrointestinales y nutricionales:

- **Intestinal:** ileo meconial, obstrucción intestinal distal, prolapso rectal
- **Pancreática:** insuficiencia pancreática, pancreatitis recurrente
- **Hepática:** hepatopatía crónica sugerida por el cuadro clínico o por características histológicas de cirrosis biliar focal o multilobular
- **Nutricional:** retraso de crecimiento (malnutrición), hipoproteinemia y edema, complicaciones por déficit de vitaminas liposolubles

Síndrome pierde-sal: pérdida aguda de sal, alcalosis metabólica crónica

Alteraciones urogenitales en el varón: azoospermia obstructiva

Manifestaciones respiratorias

En el lactante, pueden comenzar como tos seca, a veces dificultad respiratoria y sibilancias que sugieren bronquiolitis, que, en muchos casos, se presenta fuera de la estación epidémica y no está producida por el virus respiratorio sincitial (VRS). Estos procesos no responden bien a la terapia habitual, y se hacen persistentes o re-

currentes. Los niños preescolares pueden presentar tos blanda, emetizante y episodios de broncoespasmo. Según aumenta la edad, 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 acropaquias pueden aparecer con la progresión de la enfermedad y, muchas veces, indican gravedad. La pansinusitis (90%-100%) es un hallazgo común y algunos niños, sobre todo mayores, presentan poliposis nasal (6%-36%).

La **exacerbación respiratoria** consiste en un cambio de la **sintomatología habitual del paciente**, caracterizado por el aumento de la frecuencia o intensidad de la tos, generalmente con modificación de las características del esputo (volumen, color, viscosidad). Puede asociarse aumento o inicio de la dificultad respiratoria, cambios en la auscultación pulmonar y/o fiebre. Síntomas y/o signos como la disminución de la tolerancia al ejercicio, la pérdida de apetito o el estancamiento ponderal pueden preceder a los demás, y constituir una importante voz de alarma. Igualmente, la disminución $\geq 10\%$ del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV_1), obtenido mediante espirometría basal, puede ser de gran utilidad en la detección precoz de las exacerbaciones. La presencia de hemoptisis siempre indica exacerbación en los niños. Pueden existir alteraciones analíticas y/o radiológicas acompañantes que no suelen ser muy relevantes para el diagnóstico de exacerbación en la FQ.

Las **complicaciones cardiorrespiratorias** que pueden surgir a lo largo de la evolución de la enfermedad son las siguientes: asma, atelectasia, hemoptisis, neumotórax, *cor pulmonale* con/sin hipertensión pulmonar, aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) y aspergilosis invasiva (muy rara).

DIAGNÓSTICO

Es importante comprender los diferentes estadios de la enfermedad respiratoria: inicialmente primoinfección y, posteriormente, colonización o infección, al principio esporádica y después intermitente, y, en última instancia, crónica. De ello va a depender el tratamiento a llevar a cabo. Existe infección aguda sobre una base de colonización/infección crónica denominada exacerbación respiratoria.

El diagnóstico de infección en la FQ es **eminente clínico**, junto con el estudio microbiológico de las secreciones de la vía aérea inferior (aspirado faríngeo profundo, esputo [o inducido], broncoaspirado o lavado broncoalveolar) y la valoración radiológica en ciertos casos, así como el estudio funcional respiratorio que evidencie un deterioro, sobre todo del FEV_1 en la espirometría basal.

También es importante valorar la **gravedad de la exacerbación respiratoria** (véase el Algoritmo 1), ya que de ello va a depender el tipo de tratamiento antibiótico, la vía a seguir (vía oral, intravenosa o inhalada) y la necesidad o no de ingreso hospitalario.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL MÁS IMPORTANTE

El principal cuadro que simula una exacerbación respiratoria es el brote de ABPA. Es primordial realizar un adecuado estudio microbiológico sobre secreciones respiratorias obtenidas de las vías bajas para identificar el microorganismo causal.

TRATAMIENTO

En este apartado sólo se abarca el tratamiento antimicrobiano de la infección (Tablas II y III; véase la Sección 4 para las dosis), pero no se debe olvidar la importancia de la fisioterapia respiratoria, el soporte nutricional, el uso de antiinflamatorios, inmunomoduladores (macrólidos), suero salino hipertónico, DNasa, broncodilatadores, así como la única terapia curativa en la actualidad: el trasplante pulmonar.

Tratamiento de las exacerbaciones respiratorias

El tratamiento antibiótico es la base terapéutica en estos casos. En las exacerbaciones leves-moderadas es preferible la utilización de antibióticos por vo de amplio espectro y en pautas de dos semanas. En las exacerbaciones graves, la duración debe ser de 14 a 21 días con antibioticoterapia iv. Si existe cultivo previo o reciente con *Pseudomonas*, se deben administrar dos antimicrobianos, una cefalosporina anti-*Pseudomonas* (la alternativa es una quinolona) y un aminoglucósido. Tratar adecuadamente en caso de *S. aureus* o *H. influenzae*. En caso de multirresistencia, se deben considerar diferentes tipos de antibióticos según el antibiograma (Tabla II). **Las dosis utilizadas suelen ser superiores** a las habituales, ya que estos pacientes presentan una farmacocinética diferente, con mayor volumen de distribución y mayor eliminación renal con disminución de la semivida. No se debe olvidar el aumento de las sesiones de fisioterapia respiratoria, el inicio de la movilización y ejercicio precoz, así como la nutrición adecuada.

Complicaciones/evolución

- **Tratamiento del primer aislamiento de *P. aeruginosa*:** la mayor parte de los pacientes desarrollan, en su evolución, una infección endobronquial crónica por esta bacteria. Por eso, es muy importante el diagnóstico y el tratamiento agresivo de su primer aislamiento. La mayor parte de las veces, se diagnostican en invierno y coinciden con infecciones virales. Para el tratamiento véase el Algoritmo 2.

Tabla II. Tratamiento de la exacerbación-primer aislamiento-infección crónica según microorganismos

Microorganismo	Antibiótico	Vía	Situación
<i>H. influenzae</i>	Amoxicilina-clavulánico Cefalosporinas de 2. ^a -3. ^a generación	vo	Exacerbación
<i>S. aureus</i>	Cloxacilina, cefalosporinas de 2. ^a generación, TMP-SMX, ácido fusídico Rifampicina (combinada)	vo/iv	Exacerbación
<i>P. aeruginosa</i>	Ciprofloxacino Ceftazidima + aminoglucósido Colimicina/tobramicina Según antibiograma	vo/iv iv Inhalada vo/iv	Primer aislamiento/ exacerbación Exacerbación grave Primer aislamiento/infección crónica Exacerbación/ infección crónica
<i>P. aeruginosa</i> multirresistente	Según antibiograma	vo/iv	Exacerbación/ infección crónica
<i>B. cepacia</i>	TMP-SMX Antibiograma: ceftazidima, meropenem, tobramicina, quinolonas	vo vo/iv	Exacerbación/ infección crónica Exacerbación/infección crónica
<i>S. maltophilia</i>	TMP-SMX Antibiograma: ticarcilina-clavulánico ¹ + minociclina, quinolonas de 3. ^a -4. ^a generación	vo vo/iv	Exacerbación/infección crónica Exacerbación/infección crónica
<i>A. xylosoxidans</i>	TMP-SMX Antibiograma: piperacilina-tazobactam, meropenem, minociclina/colistina, quinolonas de 3. ^a -4. ^a generación	vo vo/iv	Exacerbación/infección crónica Exacerbación/infección crónica
SAMR	Vancomicina/teicoplanina Linezolid	vo/iv vo/iv	Exacerbación/infección crónica Exacerbación/infección crónica
Micobacterias atípicas	Según grupo	vo/iv/inhalada	Infección

¹ No comercializada en España.

Tabla III. Antibioticoterapia inhalada

Colistina	1.000.000 U + 4 mL SSF o 2.000.000 U + 2 mL agua destilada + 2 mL SSF (50.000 U/kg/día en <50 kg)
Promixin® (colistina)	500.000 U (2 mL + 1 amp; administrar 1 mL) o 1.000.000 U (1 mL + 1 amp, administrar 1 mL)
Gentamicina	40-80 mg: diluir en SSF hasta 4 mL
Ceftazidima	500 mg-1 g: diluir en SSF hasta 4 mL
Aztreonam	500 mg-1 g: diluir en SSF hasta 4 mL
Tobi	300 mg-5 mL 28 días de tratamiento y 28 días de descanso (>6 años)

Posología: 2-3 veces al día

- **Tratamiento de la infección crónica:** se considera colonización/infección crónica el aislamiento de un microorganismo en esputo, al menos, en **3 cultivos sucesivos durante un periodo de 6 meses**. La elección del tratamiento antibiótico dependerá del patógeno aislado y de su sensibilidad. Ante una infección/colonización crónica por *P. aeruginosa*, en los pacientes con enfermedad pulmonar moderada-grave, se elige la vía inhalada (véase el anexo).
- **Tratamiento de las complicaciones:** en la ABPA se administran esteroides a 1-2 mg/kg/d (de prednisona), durante 6 semanas, con reducción de dosis las siguientes 6 si la respuesta clínica y serológica es favorable. En aquellos pacientes que no presentan buena respuesta a los esteroides puede plantearse la utilización de itraconazol o voriconazol (éste con mejor absorción). Si existe imposibilidad de retirada de los corticoides, se valorará la utilización de omalizumab en los mayores de 12 años (anticuerpo monoclonal anti-IgE).

CRITERIOS DE INGRESO

En caso de presentar características de gravedad (tratamiento iv): regular el estado general con dificultad respiratoria y necesidad de oxígeno suplementario, malnutrición, falta de respuesta al tratamiento antibiótico vo/nebulizado. Para el ingreso, se deberían valorar la sospecha de mal cumplimiento de la terapia o la presencia de factores psicosociales negativos.

CUÁNDO AVISAR AL ESPECIALISTA

Los niños con FQ precisan una asistencia multidisciplinar en una unidad especializada.

COMPLICACIONES/EVOLUCIÓN

Las complicaciones relacionadas con el sistema cardiopulmonar han sido ya definidas. La evolución del paciente con FQ va a ser muy variable en probable relación con la actividad de la proteína reguladora de la conductancia transmembrana (CFTR) y otros factores genéticos, ambientales, situación psicosocial y asistencia médica. El deterioro funcional respiratorio se ha visto retrasado por diferentes factores. Así, se pronostica que los pacientes nacidos actualmente tendrán una mediana de supervivencia cercana a 50 años. En la actualidad, el trasplante pulmonar es la única terapia curativa.

BIBLIOGRAFÍA

- Maíz L, Baranda F, Coll R, *et al.* SEPAR (*Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery*). Normativas SEPAR. Normativa del diagnóstico y el tratamiento de la afección respiratoria en la Fibrosis Quística. Arch Bronconeumol 2001; 37: 316-24.
- Canton R, Cobos N, de Gracia J, *et al.* Tratamiento antimicrobiano frente a la colonización pulmonar por *Pseudomonas aeruginosa* en el paciente con fibrosis quística. Grupo español de consenso. Arch Bronconeumol 2005; 41 (Supl. 1).
- Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, *et al.* An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention nontuberculous mycobacteria diseases. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175: 367-416.
- Saiman L, Siegel J; Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference on Infection control Participant. Infection control recommendations for patients with cystic fibrosis: microbiology, important pathogens and infections control practices to prevent patients to patients transmission. Am J Infect Control 2003; 31: S1-S62.
- Smyth A, Elborn JS. Exacerbations in cystic fibrosis: 3-Management. Thorax 2008; 63: 180-4.
- Davis PB. Cystic fibrosis since 1938. Am J Respir Crit Care Med 2006; 173: 475-82.
- Salcedo Posadas A, Girón Moreno RM, Sequeiros González A. Manifestaciones respiratorias de la fibrosis quística. En: Tratado de Neumología infantil. Cobos N y Pérez-Yarza EG eds. Madrid: Ediciones Ergon 2008: 809-33.
- Taccetti G, Campana S, Neri AS, Boni V, Festini F. Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. J Chemother 2008; 20: 166-9.
- Ratjen F. Diagnosing and managing infection in CF. Paediatr Respir Rev 2006; 7 Suppl. 1: S151-3.

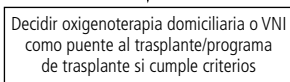
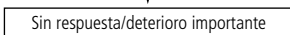
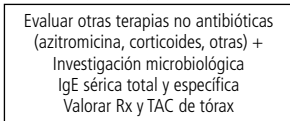
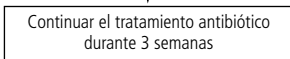
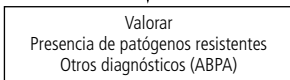
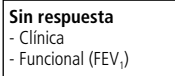
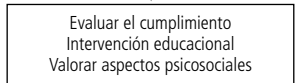
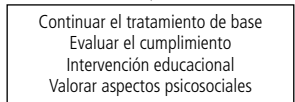
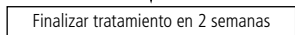
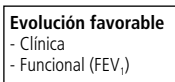
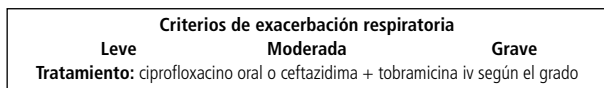
Páginas web de interés

- Asociación Internacional de Fibrosis Quística: www.cffww.org.
- Cystic Fibrosis Foundation: www.cff.org/.
- European Cystic Fibrosis Society: www.ecfs.eu.
- Federación Española de Fibrosis Quística: www.fibrosisquistica.org/.
- Sociedad Española de Fibrosis Quística: www.fibrosisquistica.com.

PROTOCOLO DE ACTUACIÓN

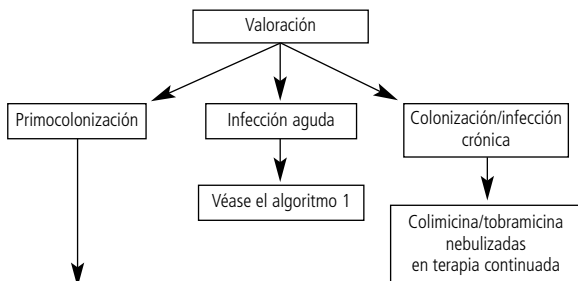
Véanse también las tablas.

Algoritmo 1. Tratamiento de la exacerbación respiratoria



- **Exacerbación leve:** modificación leve en la sintomatología del paciente sin afectación del estado general ni alteración importante de su función pulmonar o tolerancia al ejercicio
- **Exacerbación moderada:** signos claros de infección respiratoria con fiebre, afectación leve del estado general y/o disminución moderada de su función pulmonar o tolerancia al ejercicio
- **Exacerbación grave:** importante afectación del estado general, signos de insuficiencia respiratoria aguda o subaguda con hipoxia, hipercapnia y alteración importante de la función pulmonar

Algoritmo 2. Tratamiento ante la infección por *P. aeruginosa*



- Ciprofloxacino vo + colimicina o tobramicina nebulizadas durante 21 días
- Sin erradicación: nuevo ciclo de ciprofloxacino vo, 21 días o ciclo ceftazidima y aminoglucósido iv durante 2-3 semanas
- **Posteriormente, mantener la terapia nebulizada durante 6-12 meses al menos**

