

The Pharmaceutical Letter

FARMACOTERAPIA DEL PACIENTE PEDIÁTRICO PATOLOGÍAS FRECUENTES EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO

Fibrosis quística.

J.Costa¹ F.Bossacoma²

1. Médico adjunto Servicio de Pediatría, Unidad de Neumología. Hospital Sant Joan de Déu – Esplugues de Llobregat.
2. Farmacéutico adjunto Servicio de Farmacia. Hospital Sant Joan de Déu – Esplugues de Llobregat. Barcelona.

Introducción

La fibrosis quística (FQ) es la enfermedad autosómica recesiva grave más frecuente en la raza caucásica, con una incidencia que oscila entre 1 de cada 2500-6000 recién nacidos según área geográfica y etnia. La implantación de los programas de cribado está conduciendo a una disminución de estas tasas descritas.

El origen de la FQ se encuentra en las mutaciones del gen que codifica la proteína CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator), causando una alteración en el transporte del cloro, sodio y del agua que les acompaña, en las células epiteliales. La consecuencia final de este defecto son unas secreciones anormalmente espesas que pueden llevar a la obstrucción de los bronquios, conductos del páncreas, glándulas salivares, epidídimo e intestino.

La afectación de la FQ es multisistémica, comportando la principal morbimortalidad las alteraciones a nivel digestivo y, especialmente, respiratorias. Otras afectaciones a tener en cuenta son la rinosinusal, osteoarticular, alteraciones de la regulación de la glicemia e infertilidad masculina.

Hasta hace pocos años, los únicos tratamientos disponibles contra la FQ tenían como objetivo combatir los síntomas de la enfermedad. En los últimos años se ha producido un importante avance en medicamentos que tienen como objetivo mejorar el funcionamiento de la proteína defectuosa. A pesar de estos avances, los fármacos encaminados al manejo sintomático de la enfermedad son todavía, a día de hoy, la principal herramienta de lucha contra la FQ. Este capítulo es una revisión tanto de los medicamentos utilizados para el control de las afectaciones respiratorias y digestivas de la enfermedad, así como de los fármacos, comercializados o en estudio, destinados a la corrección del funcionamiento de la proteína CFTR.

Afectación respiratoria

Las alteraciones a nivel respiratorio son la principal causa de morbimortalidad en la FQ. A pesar que en el momento del nacimiento los pulmones de los pacientes de FQ no presentan ninguna alteración, ya durante el período de lactante, en casi la totalidad de los pacientes, se desarrollan las primeras lesiones en el sistema respiratorio.

El transporte anormal de líquidos y electrolitos ya descritos conducen a un déficit de la hidratación de la capa de líquido de superficie de la vía aérea y a la alteración del aclaramiento mucociliar. La obstrucción de la vía aérea por secreciones espesas impide la eliminación de bacterias, facilitando la infección, lo que conduce a una inflamación de esta vía aérea. Es importante destacar también, que en lactantes asintomáticos ya hay muestras de inflamación incluso antes del desarrollo de los primeros procesos infecciosos.

Para combatir estas alteraciones y el tratamiento de las complicaciones a nivel respiratorio disponemos de los siguientes grupos de tratamientos:

- Fármacos destinados a mejorar el aclaramiento mucociliar
- Fármacos antiinflamatorios
- Antibioterapia



Fármacos destinados a mejorar el aclaramiento mucociliar

El primer objetivo para evitar las complicaciones respiratorias es restaurar la hidratación de la vía aérea y facilitar la eliminación de secreciones para evitar el círculo vicioso de infección-inflamación ya descrito. Para lograr este objetivo, además de los fármacos que se describirán a continuación, es imprescindible la realización de fisioterapia respiratoria. Existen distintas técnicas de fisioterapia respiratoria y, a pesar de la falta de estudios que demuestren su beneficio a largo plazo, todas las guías de práctica clínica de FQ recomiendan su realización.

Dornasa alfa

Se trata de una DNAsa humana recombinante con efecto mucolítico. El tratamiento con dornasa alfa nebulizada produce una lisis del ADN neutrofílico que conduce a una reducción de la viscosidad del moco y, por consiguiente, a una mayor eliminación del mismo. Los estudios realizados han demostrado una mejoría en la evolución de la función respiratoria, así como disminución de las exacerbaciones y un aumento en la supervivencia. En los pacientes con afectación pulmonar leve ha demostrado también un efecto sobre el biofilm bacteriano que conduce a una mayor sensibilidad al uso de antibióticos. También en el grupo de pacientes con menor afectación respiratoria se ha visto un efecto beneficioso en la reducción de la inflamación.

Su utilización está recomendada en todos los pacientes de FQ a partir de los 6 años. La administración se realiza mediante un dispositivo de nebulización 1 ó 2 veces al día en viales de 2'5ml que contienen 2'5mg del principio activo.

Suero salino hipertónico

El suero salino hipertónico (SSH) actúa como agente osmótico restaurando el líquido de superficie de la vía aérea. Su administración se realiza vía inhalatoria. El incremento de aclaramiento se produce hasta una concentración del 7%, mientras que concentraciones más altas no comportan un beneficio clínico y sí un aumento de los efectos adversos.

La nebulización de 4ml de SSH al 7% en pacientes mayores de 6 años mostró un aumento de FEV1 (Volumen máximo de aire espirado en el primer segundo) y reducción significativa de las exacerbaciones a largo plazo. Un estudio realizado en menores de 6 años no mostró eficacia en la reducción de las exacerbaciones respiratorias en el grupo de pacientes que recibieron SSH.

La nebulización de SSH puede originar broncoespasmo. Se recomienda administrar previamente broncodilatadores, así como comprobar la tolerancia del paciente realizando una

espirometría antes y después de la primera dosis. La adición de hialuronato sódico al 1% ha demostrado mejorar la tolerancia al tratamiento.

Manitol

El manitol es un monosacárido que, al igual que el SSH, genera un gradiente osmótico que favorece la restauración del líquido de superficie de la vía aérea. Un estudio fase 3 sobre la utilización de manitol con una dosis de 400mg 2 veces al día, concluye que su utilización conlleva una mejoría en el FEV1 y una disminución de las exacerbaciones. A pesar de la aparición de algunos efectos adversos como tos y hemoptisis, la tolerancia de fármaco fue globalmente buena.

La principal ventaja de la utilización de manitol en comparación a SSH es su forma de administración. Esta se realiza mediante cápsulas en polvo seco, hecho que facilita su uso y disminuye el tiempo necesario en comparación a la nebulización de SSH.

A pesar de que los resultados disponibles son favorables, son necesarios todavía más estudios para la recomendación de su uso.

Broncodilatadores

La utilización de broncodilatadores es habitual en pacientes con FQ, aunque no existe evidencia de su utilidad. Una revisión Cochrane publicada en 2005 mostraba, en la mayoría de trabajos, una mejoría de FEV1 con la utilización de beta-2-agonistas de corta acción. Estos datos eran especialmente remarcables en pacientes con hiperreactividad bronquial ya conocida. La utilización de beta-2-agonistas de larga acción mostró también una mejoría a corto plazo en valores de FEV1 y mesoflujos.

El tratamiento con beta-2-agonistas de corta acción puede ser de utilidad como prevención del broncoespasmo asociado a tratamiento inhalado.

A pesar de estos resultados, faltan estudios concluyentes sobre la mejoría de la calidad de vida y del aumento de la función respiratoria a largo plazo. La recomendación sistemática de beta agonistas en pacientes con FQ no es posible con los resultados que disponemos actualmente, siendo necesario individualizar cada caso.

Se han realizado también estudios sobre la eficacia de tratamiento con anticolinérgicos de larga acción (tiotropio). Los resultados publicados sobre eficacia de un estudio en fase 3, no muestran diferencias estadísticamente significativas frente a placebo en la función respiratoria ni mejoría de calidad de vida.

Fármacos antiinflamatorios

La inflamación de la vía aérea en los pacientes con FQ empieza, tal y como ya se ha descrito, en las primeras fases de la vida. Se trata de una inflamación principalmente neutrofílica y la liberación de citoquinas, proteasas y radicales libres de oxígeno facilitan su propagación y la destrucción del epitelio bronquial, favoreciendo la aparición de bronquiectasias. Todo esto favorece que se perpetúe el círculo vicioso infección-inflamación. Por este motivo, el tratamiento de la inflamación es un objetivo de la terapéutica en FQ.

Ibuprofeno

El uso de ibuprofeno a dosis altas (20-30mg/kg) en pacientes con FQ y afectación respiratoria leve, especialmente en población pediátrica mayor de 6 años, se ha demostrado beneficioso en múltiples estudios. Los resultados obtenidos en varios trabajos muestran un enlentecimiento de la progresión de la enfermedad, con una menor pérdida de valores de FEV1, menor tasa de hospitalización por exacerbaciones respiratorias y una mejor evolución a nivel radiológico.

La mayor parte de trabajos muestran un buen perfil de seguridad, a pesar que en algunos estudios se constata un aumento de complicaciones a nivel gastrointestinal.

A pesar de estos resultados, la preocupación por los posibles efectos secundarios a nivel gastrointestinal y, especialmente, la necesidad de monitorización para evitar complicaciones a nivel renal, hace que su uso en la práctica habitual sea escaso.

Azitromicina

Además de la utilidad de azitromicina como antibiótico, es conocido también su papel como inmunomodulador que lleva a un efecto antiinflamatorio. Existen trabajos que demuestran la efectividad de azitromicina en la mejoría de la evolución del FEV1 y en la disminución de exacerbaciones respiratorias en pacientes afectados de FQ, especialmente aquellos colonizados crónicamente por *Pseudomonas aeruginosa*. Por este motivo se recomienda la utilización de este fármaco en este grupo de pacientes. Existe variabilidad en las dosis recomendadas, siendo mayoritariamente utilizada una dosis de 500mg 3 días a la semana en pacientes de más de 40kg de peso y 250mg 3 días a la semana en pacientes con un peso inferior a los 40kg.

Los estudios han mostrado que, a pesar de la aparición ocasional de náuseas, diarreas y sibilancias, la utilización de azitromicina presenta un correcto perfil de seguridad.

Corticoterapia

- Corticoides sistémicos: A pesar que algunos estudios mostraron efectos beneficiosos en la evolución del estado respiratorio con la utilización de corticoides vía oral, los efectos adversos secundarios a este tratamiento hacen que su uso de forma rutinaria esté desaconsejado. Su utilización únicamente se recomienda en el tratamiento de exacerbaciones con clínica predominantemente asmática y en brotes de aspergilosis broncopulmonar alérgica.
- Corticoides inhalados: Su utilización de forma generalizada también está desaconsejada por las guías de práctica clínica. Su uso sí puede ser de utilidad en pacientes con una base asmática. Se recomienda individualizar su utilización, valorando su uso en los pacientes con episodios recurrentes de broncoespasmos, clínica y/o datos analíticos sugestivos de atopia o antecedentes familiares de asma.

Infecciones respiratorias en FQ:

Agentes etiológicos

Los recién nacidos afectados de FQ tienen unos pulmones histológicamente normales, pero poco a poco éstos se van deteriorando y se observa la presencia de diferentes bacterias según la fase de la patología del paciente.

En la fase inicial son características la colonización por *Staphylococcus aureus* y/o *Haemophilus influenzae*, y posteriormente surge la aparición de *Pseudomonas aeruginosa*, patógeno que se ha asociado típicamente a la mala evolución de los pacientes FQ y que se relaciona directamente con el deterioro progresivo de la función pulmonar. Otros microorganismos típicamente descritos en estos pacientes son las Micobacterias y *Aspergillus ssp.* Actualmente dado que la supervivencia de los pacientes es cada vez superior, se describe la aparición de otros microorganismos multirresistentes como los de los géneros *Burkholderia*, *Stenotrophomonas* o *Achromobacter*.

Manifestaciones clínicas

En los pacientes diagnosticados de FQ, es característico mostrar exacerbaciones de infecciones respiratorias, definiendo exacerbación como conjunto de signos y síntomas descritos en la figura 1, aunque se debe tener en cuenta que pequeños cambios clínicos en los lactantes ya pueden significar una exacerbación.

EXACERBACIÓN RESPIRATORIA

Aumento de la Tos/expectoración
Cambios en las características del esputo
Aumento de la disnea
Disminución de la tolerancia al ejercicio
Disminución del apetito
Aumento de la frecuencia respiratoria
Cambios en la auscultación pulmonar
Empeoramiento de la función pulmonar
Fiebre o leucocitosis
Perdida de peso
Aparición de nuevos infiltrados radiológicos

Tratamiento de las infecciones respiratorias:

La patología respiratoria evoluciona a brotes, controlar estos brotes o exacerbaciones en una fase temprana se relaciona con una mejor calidad de vida de los pacientes y retrasar la progresión de la enfermedad.

Las monitorizaciones periódicas de esputo son fundamentales para identificar el o los microorganismos que colonizan a los pacientes y/o que les causan las exacerbaciones respiratorias. Si podemos determinar el patrón de sensibilidad antibiótica el tratamiento inicial será dirigido según el último resultado.

Los pacientes con FQ presentan una serie de particularidades farmacocinéticas que justificarían dosis más altas de la mayoría de los medicamentos. Dichas particularidades son: secreciones respiratorias muy espesas, lo cual dificulta la penetración de los fármacos, mayor volumen de distribución y mayor aclaramiento renal, que provoca una disminución de la vida media de los fármacos.

Por ello, es importante la monitorización de niveles séricos de fármacos y el seguimiento de efectos adversos, sobre todo en fármacos como, por ejemplo los Aminoglucósidos, por su potencial ototoxicidad y nefrotoxicidad.

En cuanto a la duración del tratamiento antinfeccioso, no está establecido un tiempo específico pero sí que se recomienda mantenerlo hasta la resolución de los síntomas y recupera-

ción de la función pulmonar. La duración media suele ser de unas 2-3 semanas, dependiendo de la afectación pulmonar y la evolución del paciente.

Tratamiento de *S. aureus*

No existe consenso sobre las circunstancias en que debe ser tratado el aislamiento de *S. aureus*. En la mayor parte de centros se tratan las exacerbaciones, aunque tampoco es inusual el tratamiento en caso de primoaislamiento. Los antibióticos usados se elegirán según antibiograma.

Hay controversia también en la utilidad del tratamiento profiláctico con betalactámicos. Aunque algunos estudios indican una mejoría en el pronóstico, otros trabajos informan que estos tratamientos conducen a un mayor riesgo de colonización por *Pseudomonas aeruginosa* y, por consiguiente, una aceleración en el deterioro respiratorio de los pacientes.

Para *S. aureus* **Meticilin-Resistente (MARSA)** se utiliza cotrimoxazol, y orifampicina vía oral (VO), si se requiriese tratamiento Intravenoso (IV), vancomicina y teicoplanina son alternativas muy usadas a los antibióticos mencionados. Otra opción válida para el tratamiento tanto oral como endovenoso es linezolid.

En el caso de querer usar un antibiótico con acción antiestafilocócica nebulizado, vancomicina tiene su uso referenciado, en caso de aparición de broncoespasmo por las nebulizaciones se aconseja la administración previa de broncodilatadores.

Tratamiento de *H. Influenzae*

Este germen, habitualmente es tratado únicamente en caso de exacerbación y según antibiograma.

Tratamiento de Primo-infección por *P. aeruginosa*

- **Primo-infección:** El tratamiento de un primer aislamiento por *P. aeruginosa* consiste en la administración de tratamiento nebulizado en combinación con antibioterapia sistémica. En caso de sensibilidad a ciprofloxacino, se realizará una tanda vía oral de 2-3 semanas, mientras que en caso de resistencia será necesaria la utilización de antibioterapia endovenosa. Los fármacos nebulizados de forma habitual son colistimetato sódico (1-2 MU 2 veces al día) y tobramicina (300mg/12h), aunque en los últimos años se ha empezado a utilizar también aztreonam (75mg/8h).

Se debe realizar un cultivo de control 1-2 semanas al finalizar el tratamiento. En caso de negativización, la antibioterapia nebulizada se debe mantener entre 3-6 meses, de forma continuada en el caso de colistimetato y en ciclos de 28 días on-off en tobramicina y aztreonam. En caso de nueva posi-

tividad, se repetirá la pauta descrita. En caso de un tercer aislamiento, se acostumbra a realizar tanda de antibioterapia endovenosa, manteniéndose el tratamiento nebulizado.

Tratamiento de colonización por *P. aeruginosa*

Tratamiento crónico con tobramicina, colistina nebulizados alternos o no entre ellos. Si aparecen resistencias y las exacerbaciones son difíciles de controlar, aztreonam nebulizado también puede utilizarse.

Tratamiento de exacerbaciones por *P. aeruginosa*

No buscaremos la erradicación del microorganismo, pero la trataremos para mantener la función pulmonar basal de los pacientes. Iniciaremos tratamiento con un ciclo de ciprofloxacino oral (14-21 días), si un ciclo de antibiótico oral no fuera suficiente o sabemos que las cepas a tratar son resistentes a la opción oral, iniciar la **terapia combinada IV** como la anteriormente descrita.

Tratamiento de *Stenotrophomonas maltophilia*

Aunque su significado clínico no está del todo claro, su

aislamiento comporta un aumento de la inflamación bronquial.

Presenta resistencia a un alto porcentaje de antibióticos, siendo habitualmente útil la utilización de fluoroquinolonas (moxifloxacino y levofloxacino) y cotrimoxazol.

Tratamiento de *Burkholderia cepacia*

Su aislamiento se ha asociado a un peor pronóstico en el desarrollo de la enfermedad y en el trasplante pulmonar. Se calcula que se aísla aproximadamente en el 7% de pacientes con FQ y el 20% de ellos presenta el síndrome cepacia, consistente en un rápido deterioro de la función respiratoria y, frecuentemente, bacteriemia.

B. cepacia presenta una alta tasa de multirresistencias.

Tratamiento de Aspergilosis broncopulmonar alérgica

Control medioambiental, Inicio de corticoterapia sistémica (prednisona 0.5-2mg/kg/día) 1-2 semanas y realizar un lento descenso en 2-3 meses. Iniciar tratamiento con itraconazol o voriconazol si los síntomas no disminuyen tras el inicio de la corticoterapia.

BACTERIA	ANTIBIOTICO	DOSIS EN PEDIATRIA	DOSIS DE ADULTO
S. aureus Meticilin Sensible	Cefazolina (IV)	100mg/kg/día en 2-3 dosis	1.5g cada 6h o 2g cada 8h
	Cotrimoxazol (OR/IV)	50-100mg/kg/día (de sulfametoxazol) en 2-4 dosis	50-100mg/kg/día (de sulfametoxazol) en 2-4 dosis
	Amoxi-clavulánico (OR/IV)	75-100mg/kg/día en 3 dosis	1g cada 8h
S. aureus Meticilin Resistente	Vancomicina (IV)	60mg/kg/día en 4 dosis	45-60 mg/día en 3 dosis
	Linezolid (OR/IV)	20-30 mg/kg en 2-3 dosis *según edad del paciente	600 mg en 2 dosis
P. aureus	Piperacilina-tazobactam (OR/IV)	300-400 mg/kg/día (de piperacilina) en 4 dosis	4 g (de piperacilina) en 4 dosis
	Ceftazidima (IV)	150 mg/kg/día en 3 dosis	2g cada 8h
	Imipenem (IV)	60-100 mg/kg/día en 4 dosis	0.5-1g cada 6h
	Meropenem (IV)	120mg/kg/día en 3 dosis	2g cada 8h
	Cefepime (IV)	150mg/kg/día en 3 dosis	2g cada 8h
	Amikacina (IV)	20-30mg/kg/día en 1 dosis	20-30mg/kg/día en 1 dosis
	Tobramicina (IV)	10-12mg/kg/día en 1 dosis	10-12mg/kg/día en 1 dosis
	Ciprofloxacino (OR/IV)	20-30mg/kg/día en 2-3 dosis	Oral: 40mg /kg/día en 2 dosis

IV: Vía intravenosa
OR: Vía oral

Antibioterapia inhalada

La utilización de antibióticos por vía inhalatoria permite alcanzar altas concentraciones del fármaco a la vía aérea con una importante reducción de los efectos sistémicos. Por este motivo, su uso es una de las primeras líneas de tratamiento en pacientes con colonizaciones crónicas por varios gérmenes, muy especialmente por *Pseudomonas aeruginosa*. Por otra parte, su uso requiere de unas habilidades en su administración y representa un importante gasto de tiempo para el paciente y sus cuidadores. Por estos motivos, en los últimos años ha habido importantes esfuerzos en la obtención de nuevos antibióticos disponibles por vía inhalatoria, pero también en la obtención de nuevos dispositivos que, facilitando la administración del fármaco, mejoren la calidad de vida del paciente y aumenten su adherencia.

Los antibióticos antipseudomónicos más utilizados son la tobramicina y la colistina. La dosis del primero son 300mg 2 veces al día en ciclos de 28 días on/off, mientras que el segundo oscila de 1-2 MU 2 veces al día de forma continuada. Ambos se administran mediante nebulizadores de malla vibratoria. Actualmente, el dispositivo más utilizado para la nebulización de tobramicina, pudiéndose utilizar para la mayor parte de fármacos nebulizados, es eFlow®. En el caso de la colistina, es ampliamente usado el dispositivo Ineb®. Este dispositivo combina la tecnología de malla vibratoria con la tecnología AAD (entrega adaptable de aerosol), lo que permite reducir la dosis a la mitad debido a su aprovechamiento y evita la contaminación ambiental. El tiempo necesario para la nebulización se ve reducido mediante este dispositivo a unos 5 min en comparación a los 15-20min necesarios para la nebulización de la tobramicina mediante el sistema eFlow®. Ineb® puede utilizarse exclusivamente con un tipo de colistina, Promixin®, siendo la dosis recomendada 1MU dos veces al día. Su utilización tiene como factor limitante la capacidad de coordinación de la respiración con boquilla.

Otros antibióticos inhalados de aparición más reciente o actualmente en estudio son los siguientes:

Aztreonam nebulizado (Cayston®)

Antibiótico de utilidad para pacientes con colonización crónica por *Pseudomonas aeruginosa*. Ha demostrado no presentar diferencias en la eficacia en cuanto a variación de la función respiratoria, densidad de *Pseudomonas aeruginosa* en el esputo, número de exacerbaciones y tolerancia que tobramicina y colistina.

La dosis recomendada son 75mg 3 veces al día. Su administración se realiza mediante eFlow Altera, que disminuye la dosis necesaria de líquido a nebulizar, reduciendo así el tiempo necesario.

Tobramicina en polvo seco (TOBI Podhaler®)

La efectividad y seguridad ha demostrado ser la misma que tobramicina, colistina y aztreonam nebulizados. Su administración en polvo seco se realiza mediante unas esferas porosas llamadas PulmoSpheres™. Su principal ventaja radica en la administración mediante un dispositivo de pequeño tamaño y la importante reducción de tiempo requerido, tanto para su administración como para el mantenimiento e higiene del nebulizador.

La dosis recomendada 112 mg de tobramicina (4 cápsulas de 28mg) 2 veces al día en ciclos de 28 días on/off.

Colistina en polvo seco (Colobreathe®)

Se realizó un estudio comparativo en pacientes mayores de 6 años colonizados crónicamente por *Pseudomonas aeruginosa* entre la tobramicina nebulizada y colistina en polvo seco. Los resultados mostraron que no existían diferencias significativas en la variación de FEV1, calidad de vida y seguridad entre ambos.

Levofloxacinó nebulizado (Quinsair®)

La administración de levofloxacinó nebulizado con una dosis de 240mg 2 veces al día en pacientes mayores de 12 años con colonización crónica por *Pseudomonas aeruginosa* ha demostrado ser igual de eficaz que la tobramicina en el control de FEV1, número de exacerbaciones, calidad de vida y densidad de *Pseudomonas aeruginosa* en el esputo. Asimismo, se ha demostrado también su seguridad, siendo las alteraciones en el gusto el efecto adverso más descrito en los pacientes que han utilizado este fármaco. Esta presentación no está comercializada actualmente en España.

Existen otros antibióticos nebulizados aún en fase de estudio:

- Fosfomicina/tobramicina nebulizada: La combinación de estos dos antibióticos de forma nebulizada ha demostrado su utilidad en pacientes con colonización crónica por *Pseudomonas aeruginosa* en estudio en fase II.
- Amikacina nebulizada (Arikace®): Los resultados de estudios en fase II también han mostrado resultados favorables en pacientes con colonización por *Pseudomonas aeruginosa*.
- Vancomicina en polvo seco (Aerovanc®): Vancomicina ha sido utilizada con éxito de forma nebulizada en pacientes colonizados por MARSA. Actualmente se está estudiando su aplicación en polvo seco con el objetivo de mantener su efectividad y mejorar la comodidad en su forma de administración.

Afectación del aparato digestivo

Manifestaciones clínicas del aparato digestivo

La FQ afecta a todos los órganos del tracto gastrointestinal con función secretora, pudiendo afectar a los procesos de absorción, motilidad y digestión.

A destacar la afectación pancreática, donde la **insuficiencia pancreática exocrina** se manifiesta en 85-90% de los pacientes, provocando esteatorrea y déficit de absorción de vitaminas liposolubles.

A nivel hepatobiliar la afectación hepática más frecuente es la cirrosis biliar focal de aparición en la adolescencia.

Tener en cuenta que los pacientes afectados de FQ al nacer presentan un retraso en la realización del meconio, presentando en un alto porcentaje el llamado íleo meconial, obstrucción intestinal secundaria al espesamiento del meconio en el íleon terminal y que se considera signo patognomónico de la enfermedad FQ. Otras alteraciones que pueden presentar al manifestarse esta obstrucción es la de prolapso rectal.

Otras complicaciones a nivel digestivo son:

Reflujo gastroesofágico, pirosis, dispepsia, esofagitis grave, pancreatitis, colonopatía fibrosante, colestasis neonatal, esteatosis hepática, dilatación vesicular, colelitiasis y colangiocarcinoma.

Insuficiencia pancreática endocrina

Suele ser una manifestación más tardía y se da principalmente asociada con la insuficiencia exocrina, sobre todo en los casos de portadores de mutaciones más graves. Raramente conduce a cetoacidosis, por lo que suele ser asintomática en una proporción importante de los casos en el momento de su diagnóstico.

Manejo de la afectación gastrointestinal

Insuficiencia pancreática exocrina:

El tratamiento de reposición con enzimas pancreáticas (lipasa, amilasa y proteasa) mejora la absorción y digestión de los alimentos y vitaminas liposolubles. La finalidad es controlar la sintomatología para mejorar la esteatorrea. La dosificación puede realizarse en función del peso del paciente o en función de la grasa ingerida. Respecto a la administración de las enzimas pancreáticas es importante advertir a los pacientes que no mastiquen o machaquen las cápsulas, estas se deben tomar antes de las comidas, aunque también puede ser durante ellas si se trata de varias unidades y comidas prolongadas. Si se tienen que abrir las cápsulas, hacerlo inmediatamente antes de las comidas y mezclarlas con agua o bebidas ligeramente ácidas, como zumos.

Como efecto secundario puede aparecer hiperacidez gástrica y déficit en la excreción de sales biliares, y se recomienda la

administración de inhibidores de la bomba de protones (IBP), antihistamínicos H2 y/o ácido ursodesoxicólico.

Insuficiencia pancreática endocrina:

El tratamiento de la diabetes en pacientes con FQ es la insulina. Se utilizan las insulinas de diferente vida media para conseguir las glucemias deseadas.

Reflujo gastroesofágico:

El tratamiento consiste en agentes procinéticos, antihistamínicos H2 e IBP.

Afectación Hepatobiliar:

El tratamiento con ácido ursodesoxicólico a dosis elevadas (20 mg/kg/día) parece mejorar los niveles de transaminasas, la histología, la excreción biliar y el patrón alterado de ácidos grasos.

Fármacos relacionados con el aparato digestivo

Omeprazol: Administrar preferiblemente por las mañanas. Tragar las cápsulas enteras o en pacientes con dificultad para tragar, o niños pequeños pueden abrirse las cápsulas y tomar el contenido o vaciarlo en un líquido ligeramente ácido. También se puede tragar directamente el contenido de las cápsulas, pero nunca masticar ni triturar los gránulos. Existe la posibilidad de pautar omeprazol jarabe en fórmula magistral.

Ácido Ursodeoxicólico: Administrar preferentemente con comidas. Los comprimidos o las cápsulas han de tragarse enteros. Existe la posibilidad de pautar el ácido ursodeoxicólico jarabe en fórmula magistral.

Aspectos Nutricionales de los pacientes FQ

La nutrición es un componente fundamental en el manejo de los pacientes con FQ y el estado nutricional se asocia directamente tanto con el estado pulmonar como con la supervivencia. El objetivo del tratamiento nutricional es proporcionar las calorías adecuadas garantizando que la ingesta de nutrientes sea óptima para conseguir un crecimiento normal y un correcto estado nutricional, evitar deficiencias y controlar la inflamación, empleando una dieta equilibrada y adecuada a su edad. Si se requiere la suplementación o nutrición artificial, puede realizarse mediante suplementación oral, nutrición enteral o nutrición artificial.

Con la implementación del cribado neonatal, gracias a la educación nutricional temprana, se ha demostrado la mejoría del estado nutricional de los pacientes e incluso se ha relacionado con la mejoría de la función pulmonar en la adolescencia.

De los aspectos nutricionales hay que tener en cuenta que en pediatría, los requerimientos se deben ajustar para garantizar el crecimiento y desarrollo de los pacientes, la hipoproteinemia, la hiponatremia y la alcalosis son manifestaciones frecuentes si no se controlan los factores nutricionales de estos pacientes.

Recomendaciones dietéticas:

		Atención farmacéuticas
Requerimientos energéticos	Se debe proporcionar del 120 al 150% de las calorías recomendadas para personas sanas de su misma edad, sexo y composición corporal.	
Hidratos de carbono	Se recomienda un aporte mayoritario en forma de Hidratos de carbono complejos, significando aproximadamente del 40 al 48% del valor calórico total.	No se recomienda su restricción, sobretudo si se administran hidratos de carbono complejos. Si se requiere controlar glicemias utilizar insulina.
Aminoácidos	Se recomienda consumir proteínas de alto valor biológico, significando aproximadamente un aporte del 15 al 20% del valor calórico total.	
Lípidos	Se recomienda que la mayoría de lípidos consumidos sea en forma de ácidos grasos monoinsaturados, se recomienda un aporte del 35 al 40% del valor calórico total *En pacientes con FQ suele ser frecuente el descenso de los niveles de Ácidos grasos esenciales, a parte de otras funciones parecen modular la respuesta proinflamatoria de estos pacientes. La suplementación dietética con docosahexaenoico (DHA), eicosapentaenoico (EPA) y ácido gammalinolénico (GLA), se ha relacionado con una mejoría de la clínica aunque actualmente no existen recomendaciones basadas en la evidencia para su suplementación en todos los pacientes.	Aporte calórico elevado Se aconseja incrementar el consumo de aceite de oliva (crudo y/o cocinado) y de frutos secos.
Fibra	La recomendación es similar a la población general de su edad	
Vitaminas	V. Liposolubles: Relacionado con la insuficiencia pancreática exocrina, la mayoría de pacientes FQ deben recibir suplementos de vitaminas liposolubles (A, D y E) que para una correcta absorción oral se preferirá utilizar formas hidrosolubilizadas de éstas. La dosis que se ha de administrar se ajusta en función de los niveles plasmáticos Vitamina K: suplementación controvertida aunque por su poca toxicidad el factor beneficio-riesgo parece ser favorable a la suplementación. V. Hidrosolubles: Existe evidencia que muestra que los pacientes con una dieta equilibrada no desarrollan déficit de estas vitaminas. En caso de resección del íleon terminal puede requerirse suplementar con vitamina B12.	Se aconseja administrar las vitaminas liposolubles con comidas para aumentar su absorción.

Minerales y elementos traza	Cloro y sodio: Se recomienda un consumo de sal (cloruro sódico) elevado en la dieta (2-4 mEq Sodio/kg) para evitar alteraciones electrolíticas relacionadas a la pérdida excesiva de esta sal. Puede ser necesaria la suplementación extra de sal en casos de ejercicio, épocas de más calor o fiebre. Una forma de aumentar los aportes de sal a los pacientes es administrar sueros de reposición vía oral. Calcio, Magnesio, Cinc, Hierro y Selenio: Su suplementación puede ser necesaria en pacientes FQ individualizando los requerimientos según la clínica y la analítica de estos.	Los minerales como regla general pueden tomarse con comidas, excepto el hierro, que no debe tomarse con comidas, alimentos vegetales, leche o derivados lácteos, café, té o bebidas que contengan calcio. Si hubiera mala tolerancia al suplemento se puede fraccionar su toma o administrarlo después de comidas.
Fármacos	Algunos fármacos han sido usados como estimulantes del apetito en pacientes FQ: acetato de megestrol, ciproheptadina o antidepresivos.	

Figura 2. Recomendaciones dietéticas

Tratamientos reparadores de la proteína CFTR

La FQ es una enfermedad autosómica recesiva monogénica. Actualmente se conocen más de 1900 mutaciones del gen CFTR, agrupadas en 6 clases según del mecanismo por el que causan la enfermedad (tabla 1). Las mutaciones de clase I se caracterizan por la presencia de un codón de parada prematuro en el ARN que conduce a una proteína ausente o defectuosa. Las mutaciones clase II consisten en una proteína que no es correctamente plegada, lo que conduce a una degradación prematura, antes de su llegada a la membrana apical. Entre las mutaciones de clase II destaca la mutación F508del, la más frecuente a nivel mundial y que representa entre el 50-60% de las mutaciones en España. Las mutaciones clase III presentan una alteración en la regulación, llegando las proteínas a la superficie celular pero con una alteración en la activación que conducen a que el canal permanezca cerrado. En las mutaciones clase IV la proteína presenta una disminución de la conductividad de los iones a través del canal y en la clase V el número de proteínas CFTR presentes en la membrana apical está disminuido. Finalmente, las mutaciones clase VI conducen a una proteína CFTR inestable con una vida media acortada. La presentación fenotípica de cada paciente depende de varios factores, pero los pacientes con mutaciones de clase I, II o III se acostumbran a asociar a formas más graves de la enfermedad.

Tipo de mutación	Defecto	Principales mutaciones
I	Proteína ausente por presencia codón parada prematuro	G542X
II	Ausencia proteína a membrana apical por degradación prematura causada por defecto en la maduración	F508del
III	Alteración transporte canal por déficit activación	G551D
IV	Disminución conductividad del canal	R334W
V	Disminución cantidad proteína	R117H
VI	Vida media proteína acortada	1811+1.6kbA>G

Figura 3. Clases de mutaciones CFTR

Existen dos tipos estrategias distintas para intentar reparar la proteína CFTR dañada: corregir la alteración genética o el defecto funcional de la proteína CFTR. Para lograr el primer objetivo se intenta introducir un vector recombinante viral para insertar el ADN terapéutico en la célula diana. Los resultados obtenidos hasta el momento con esta estrategia han sido pobres. Por otra parte, los intentos de lograr fármacos que reparen el déficit proteico están logrando mejores resultados. En enero de 2012 se comercializó el primer fármaco que logró restaurar la proteína con el defecto de la proteína de la mutación de clase III G551D. Actualmente su uso se ha extendido a 8 mutaciones más de esta clase. También se ha aprobado el uso de otro fármaco destinado a la corrección del defecto proteico en pacientes homocigotos para la mutación F508del. A continuación se detallarán los fármacos con un desarrollo más avanzado para la corrección de la proteína CFTR.

Ivacaftor

Fue el primer fármaco reparador de la proteína CFTR aprobado (Kalydeco, VertexPharmaceuticals). Se trata de un potenciador de la función de CFTR. El primer trabajo publicado fue el estudio STRIVE, un estudio randomizado a doble ciego en una población con edad superior a los 12 años y portadores de la mutación G551D. Los resultados obtenidos con una dosis de 150mg 2 veces al día durante 48 semanas mostraron una mejoría en el FEV1, reducción de las exacerbaciones respiratorias, aumento del índice de masa corporal, disminución de los valores de test del sudor y mejoría en los test de calidad de vida. El estudio ENVISION mostró, con la misma dosis y durante las mismas semanas, resultados igualmente favorables en población entre 6 y 11 años. El estudio PERSIST consistió en la extensión de forma abierta de los trabajos anteriores, mostrando la persistencia de los resultados descritos una vez prolongado el tratamiento durante un total de 144 semanas en el estudio STRIVE y 96 semanas en el estudio ENVISION. Además, mostró que los pacientes que habían recibido placebo durante el periodo de estudio lograban la misma evolución una vez recibían tratamiento en fase abierta.

El estudio KONNECTION tuvo como objetivo estudiar la efectividad de Ivacaftor en pacientes portadores de las siguientes mutaciones clase III distintas a G551D: G178R, G551S, S549R, G970R, G1244E, S1251N, S1255P, G1349D. Los resultados obtenidos con la misma dosis de tratamiento fue igualmente favorable en mejoría de FEV1, aumento de índice de masa corporal, mejoría de calidad de vida y disminución de valores del test de sudor.

Se valoró también la utilidad de este fármaco en pacientes homocigotos para la mutación F508del, pero en este caso no se observó mejoría significativa en FEV1, calidad de vida ni número de exacerbaciones.

Lumacaftor-Ivacaftor

F508del es una mutación clase II, por consiguiente existe una alteración en su transporte hacia la membrana apical, llevando a una degradación de la proteína antes de su llegada a esta localización. Es sabido que la proteína que llega a la membrana apical sufre también un defecto en su activación, siendo incapaz de realizar un adecuado transporte iónico.

Ante los resultados no favorables ya descritos en el tratamiento de pacientes homocigotos F508del con Ivacaftor, se decidió unir a este fármaco otro que ayude al transporte a la superficie de la célula.

TRAFFIC y TRANSPORT son dos estudios a doble ciego donde durante 24 semanas se valoraba la efectividad de la combinación de Lumacaftor e Ivacaftor en pacientes homocigotos por la mutación F508del mayores de 12 años. Se randomizaron los pacientes en 3 grupos: Lumacaftor 600mg/24h + Ivacaftor 250mg/12h, Lumacaftor 400mg/12h + Ivacaftor 250mg/12h y placebo. Los resultados obtenidos mostraron que los grupos con fármaco presentaban una mejoría estadísticamente significativa en valores de FEV1, aumento de índice de masa corporal y reducción de exacerbaciones. Los estudios mostraron también una buena tolerancia al fármaco. A partir de estos estudios se logró la aprobación del fármaco bajo el nombre comercial de Orkambi (VertexFarmaceuticals). La forma de presentación es en comprimidos con un contenido de 200mg de Lumacaftor y 125mg de Ivacaftor. Se indica la administración de 2 comprimidos cada 12 horas, recomendando su administración con alimentos grasos.

Los resultados obtenidos en pacientes heterocigotos por la mutación F508del no fueron favorables. Actualmente se está trabajando para demostrar su efectividad en pacientes a partir de 6 años.

Ataluren

Ataluren es un fármaco destinado a la corrección de la proteína CFTR por mutaciones de clase I. Su mecanismo de acción consiste en ignorar la presencia del codón de parada prematura, permitiendo así la síntesis de una proteína funcional. Su estructura es parecida a la de los aminoglicósidos, sin presentar el efecto antibiótico ni su toxicidad.

Se realizó un estudio fase III a doble ciego durante 48 semanas donde no se obtuvieron diferencias significativas entre los grupos en valores de FEV1, número de exacerbaciones, variación del diferencial de potencial nasal y valores del test de sudor. Cuando los resultados fueron estratificados separando el grupo que recibía tratamiento con aminoglicósidos o no lo recibían, se vio que este segundo grupo sí presentaba mejoría en FEV1 y número de exacerbaciones.

Actualmente se está realizando otro estudio fase III en el que la toma de aminoglicósidos es criterio de exclusión.

CONCLUSIONES

La FQ es una patología típicamente pediátrica que se caracteriza por pacientes polimedicados de corta edad, que por sus peculiaridades hace que los pacientes que la padecen realicen numerosas visitas e ingresos en centros hospitalarios. La realización del cribaje neonatal de FQ permite un diagnóstico precoz de la enfermedad, el seguimiento temprano de los afectos de FQ mejora el control y la clínica de la enfermedad repercutiendo en un aumento de la esperanza de vida de los pacientes. Como resultado de ello, hay que referir que actualmente, la gran mayoría de los pacientes llegan a la edad adulta. Para mejorar la calidad de vida de estos pacientes tenemos que trabajar en protocolos que mejoren las opciones de tratamiento domiciliario y educar el entorno del enfermo para realizar correctamente la terapia que el paciente requiera. Por todo ello, el farmacéutico tiene un papel muy importante dentro del equipo multidisciplinar que controla a los pacientes con FQ.

BIBLIOGRAFIA:

1. Barrio MI, Gacía G, Gartner S. Protocolo de diagnostic y seguimiento de los pacientes con fibrosis quística. *AnPediatr* 2009; 71(3): 250-264.
2. Flume PA, Robinson KA, O'Sullivan BP et al. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines: Airway Clearance Therapies. *Respiratory care* 2009; 54 (4): 522-37.
3. Wagener JS, Kupfer O. Dornasealfa (Pulmozyme). *Curr Opin Pulm Med* 2012; 18: 609-14.
4. Mogayzel PJ, Naureckas ET, Robinson KA et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic Medications for maintenance of lung Health. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187 (7): 680-9.
5. Elkins MR, Robinson M, Rose BR et al. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2006; 19: 354(3): 229-40.
6. Rosenfeld M, Ratjen F, Brumback L. Inhaled hypertonic saline in infants and children less than six years of age with cystic fibrosis: the ISIS randomized trial. *JAMA* 2012. 6; 307(21): 2269-77.
7. Nolan SJ, Thornton J, Murray CS, Dwyer T. Inhaled mannitol (Bronchitol) for Cystic Fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2016; 18: 52-54.
8. Halfhide C, Evans HJ, Couriel J. Inhaled bronchodilators in cystic fibrosis (review). *Cochrane Database Syst Rev* 2005. 19; 4: CD003428.
9. Ratjen F, Koker P, Geller DE. Tiotropium Respimat in cystic fibrosis: phase 3 and pooled phase 2/3 randomized trials. *J Cyst Fib* 2015; 14(5): 608-14.
10. Lands LC, Milner R, Cantin AM, Manson D, Corey M. High-dose ibuprofen in Cystic Fibrosis: Canadian safety and effectiveness trial. *J Pediatr* 2007; 151: 249-254.
11. Cantón R, Cobos N, de Gracia J, Baquero F, Honorato J, Gartner S, Álvarez A, Salcedo A, Oliver A, García-Quetglas E. Tratamiento antimicrobiano frente a la colonización pulmonar por *Pseudomonas aeruginosa* en el paciente con fibrosis quística. *Arch Bronconeumol*. 2005; 41(Supl 1):1-25.
12. Döring G, Flume P, Heijerman H, Stuart Elborn J. for the Consensus Study Group. Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: Current and future strategies. *Journal of Cystic Fibrosis* 11 (2012) 461-479.
13. Escribano A. Diagnóstico y tratamiento de la exacerbación infecciosa en la fibrosis quística. *Arch Bronconeumol*. 2000; 36: 525-32.
14. Goss CH, Muhlebach MS. Review: *Staphylococcus aureus* and MRSA in cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis* 2011; 10: 298-306.
15. Estevan Valverde Molina. *Farmacia Pediátrica Hospitalaria*. 2011 Elsevier España, S.L
16. Solé A, Girón RM. Antibioterapia inhalada y dispositivos de inhalación en patología infecciosa pulmonar. *Rev Esp Quimioter* 2015; 28 (Supl. 1): 19-24
17. Assael BM, Pressler T, Bilton D et al. Inhaled daztreonam lysine vs. inhaled tobramycin in cystic fibrosis: A comparative efficacy trial. *J Cyst Fibros*. 2013; 12(2): 130-40
18. Konstan MW, Flume PA, Kappler M et al. Safety, efficacy and convenience of tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis patients: The EAGER trial. *J Cyst Fibros*. 2011; 10(1): 54-61
19. Schuster A, Haliburn C, Döring G et al. Safety, efficacy and convenience of colistimethates sodium dry powder for inhalation (Colobreathe DPI) in patients with cystic fibrosis: a randomised study. *Thorax*. 2013; 68(4): 344-50

20. Elborn JS, Geller DE, Conrad D et al. A phase 3, open-label, randomized trial to evaluate the safety and efficacy of levofloxacin inhalation solution (APT-1026) versus tobramycin inhalation solution in stable cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. 2015 Jul;14(4):507-14
21. Elborn JS, Flume PA, Cohen F et al. Safety and efficacy of prolonged levofloxacin inhalation solution (APT-1026) treatment for cystic fibrosis and chronic Pseudomonas aeruginosa airway infection. *J Cyst Fibros*. 2016. pii: S1569-1993(16)00012-6
22. Clancy JP, Dupont L, Konstan MW et al. Phase II studies of nebulised Arikace in CF patients with Pseudomonas aeruginosa infection. *Thorax*. 2013 Sep;68(9):818-25.
23. Trapnell BC, McColley SA, Kissner DG et al. Fosfomicin/Tobramycin for Inhalation in Patients with Cystic Fibrosis with Pseudomonas Airway Infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Jan 15;185(2):171-8.
24. Quintana E, Delgado I, Calero C. Tratamientos reparadores de la proteína CFTR en la fibrosis quística. *Arch Bronconeumol* 2014; 50: 146-150.
25. Ramsey BW, Davies JC, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Drenth P. A CFTR potentiator in patients with Cystic Fibrosis and the G551D mutations. *N Engl J Med* 2011; 365: 1663-1672.
26. Davies JC, Wainwright CE, Canny GJ, Chilvers MA, Howenstone MS, Munk A. Efficacy and safety of Ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with a G551D mutation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 1219-1225.
27. McKone E, Browitz D, Drevinek P, et al. Long term safety and efficacy of Ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have the G551D- CFTR mutation: response through 144 weeks of treatment (96 weeks of PERSIST). *Pediatr Pulmonol* 2013; Suppl 36: 298.
28. De Boek K, Gilmartin G, Chen X, et al. Ivacaftor, a CFTR potentiator, in cystic fibrosis patients who have a non-G551D-CFTR gating mutation: phase 3 results. *Pediatr Pulmonol* 2013. Suppl 36: 292.
29. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, et al. Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med* 2015; 373: 220-231.

FORMACIÓN DICAF / CURSOS ONLINE:

Farmacoterapia del paciente con insuficiencia renal. Fármacos en insuficiencia renal utilizados comúnmente en Atención Primaria.

Acreditado por el Consell Català de Formació Continuada de les Professions Sanitàries-Comisión de Formación Continuada del Sistema Nacional de Salud.

Un programa dirigido por la Dra. Martha Milena Silva Castro.

12,2 créditos



Patología infecciosa en el paciente pediátrico.

Acreditado por el Consell Català de Formació Continuada de les Professions Sanitàries-Comisión de Formación Continuada del Sistema Nacional de Salud.

Un programa dirigido por la Dra. Rosa Farré Riba y realizado por farmacéuticos y médicos del Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

4,7 créditos



Edita: **DICAF, SL**
C/Rabassa, 41 - 08024 BARCELONA

ISSN: 1575-3611 -- NIF: B61640439
Depósito legal: GI-557/1999

Comité de redacción de The Pharmaceutical Letter: <http://www.dicaf.es/comite.php>

Información y suscripciones:

DICAF, SL - C/Rabassa, 41 - 08024 BARCELONA

Tel. 932.113.093 - e-mail: dicaf@dicaf.es - WEB: <http://www.dicaf.es>