

E.U.E “Casa de Salud Valdecilla”

Universidad de Cantabria



LA FIBROSIS QUÍSTICA COMO ENFERMEDAD RARA

THE CYSTIC FIBROSIS AS RARE DISEASE



Grado en Enfermería

Trabajo Fin de Grado 2015-2016

Autor: Antonio Álvarez González

Directora: Felicitas Merino de la Hoz

ÍNDICE

ÍNDICE DE ABREVIATURAS.....	2
RESUMEN	3
ABSTRACT.....	3
1. INTRODUCCIÓN.....	4
2. METODOLOGÍA	5
3. CAPÍTULO 1. ENFERMEDADES RARAS	6
3.1. Concepto.....	6
3.2. Características.....	6
3.3. Impacto.....	7
4. CAPÍTULO 2. FIBROSIS QUÍSTICA	9
4.1. Concepto.....	9
4.2. Epidemiología.....	9
4.3. Patogenia	10
4.4. Manifestaciones clínicas.....	12
4.5. Diagnóstico.	16
4.6. Tratamiento.	20
5. CAPÍTULO 3: ATENCIÓN AL PACIENTE CON FIBROSIS QUÍSTICA	24
5.1. Unidades de referencia de Fibrosis Quística.....	24
5.2. Control y seguimiento de la Fibrosis Quística.....	27
6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	30

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

Trabajo de Fin de Grado	TFG
Descriptor de Ciencias de la Salud	DeCS
Medical Subject Headings	MeSH
Enfermedades Raras	ER
Federación Española de Enfermedades Raras	FEDER
Esclerosis Lateral Amiotrófica	ELA
Fibrosis Quística	FQ
Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator	CFTR
Adenosin Monofosfato Cíclico	AMPc
Volumen Espiratorio máximo en el primer segundo	FEV1
Aspergilosis Broncopulmonar Alérgica	ABPA
Síndrome de Obstrucción Intestinal Distal	SOID
Reflujo Gastro-Esofágico	RGE
Ausencia Bilateral de Conductos Deferentes:	ACBCD
Cystic Fibrosis Foundation	CFF
Tripsina Inmunoreactiva	TIR
Radioinmunoensayo	RIA
Enzimoimmunoensayo	ELISA
Test Cuantitativo de iontoforesis con Pilocarpina	QPIT
Electroforesis en gradiente de geles desnaturizante	DGGE
Análisis de la conformación de la cadena sencilla	SSCA
Potencial diferencial	PD
Presión Espiratoria Positiva	PEP
Unidad de Referencia de Fibrosis Quística	URFQ
Insuficiencia Pancreática	IP
Suficiencia Pancreática	SP
Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised	cFQ-R
Índice de Masa Corporal	IMC

RESUMEN

Las enfermedades raras son un grupo de enfermedades con muy baja incidencia, caracterizadas por su origen genético hereditario, su cronicidad, su diversidad, su gravedad, así como tener un tratamiento muy costoso. Además, suponen para la sociedad altos costes, tanto económicos como sociales, generando un grave impacto.

La Fibrosis Quística destaca como ejemplo de estas enfermedades, se trata de una enfermedad genética y multisistémica que afecta a un amplio número de órganos, principalmente al páncreas y a los pulmones, caracterizada por secreciones de las glándulas exocrinas con una concentración de NaCl superior al rango normal. Se produce por una mutación en un gen situado en el brazo largo del cromosoma siete, el cual codifica una proteína denominada Regulador de la Conductancia Transmembrana de la Fibrosis Quística. El tratamiento de esta enfermedad se fundamenta en la antibioterapia, la fisioterapia respiratoria y el tratamiento dietético, y su diagnóstico se establece principalmente mediante el test del sudor.

Las personas afectadas por esta enfermedad reciben atención sanitaria especializada en las denominadas Unidades de Referencia de Fibrosis Quística donde reciben seguimiento y control periódico por parte de un equipo multidisciplinar de profesionales con formación específica en Fibrosis Quística.

Palabras clave: Fibrosis Quística, Enfermedades Raras, Enfermería, Atención de Enfermería y terapéutica.

ABSTRACT

Rare diseases are a group of diseases with very low incidence, characterized by inherited genetic origin, chronicity, diversity, severity, as well as having a very expensive treatment. Also, they involve high costs for society, both economic and social, producing a serious impact.

Cystic Fibrosis highlights as an example of these diseases, it is a genetic and multisystem disease which affects a large number of organs, particularly the pancreas and the lungs, characterized by secretions of the exocrine glands with a NaCl concentration above the normal range. It is caused by a mutation in a gene located in the long arm of chromosome seven, which encodes a protein called Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator. The treatment of this disease is based on antibiotic therapy, respiratory physiotherapy and dietary treatment, and diagnosis is mainly established by the sweat test.

People affected by this disease receive specialized care in so-called Cystic Fibrosis reference units where receive periodic monitoring and check by a multidisciplinary team of professionals with specific training in Cystic Fibrosis.

Key words: Cystic Fibrosis, Rare Diseases, Nursing, Nursing Care y Therapeutics.

1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades raras constituyen las enfermedades menos prevalentes a nivel europeo. Sin embargo, representan un grave problema de salud por las características de las mismas. En los últimos años, fruto de los avances científico-técnicos, las personas afectadas por enfermedades raras, especialmente en el caso de la Fibrosis Quística, tienen una esperanza de vida cada vez mayor, lo que hace que hoy día sea cada vez más común encontrarse con afectados por estas enfermedades en la práctica asistencial, con unas necesidades muy concretas y demandando unos cuidados muy específicos y difíciles de proporcionar.

Además, debido a su baja frecuencia, estas enfermedades son unas grandes desconocidas por la población en su conjunto, y más grave aún, por la mayoría de los profesionales sanitarios, tanto por falta de formación específica, como por déficit de casos suficientes con los que conseguir experiencia, a lo que se le añade, el gran número de enfermedades raras existentes y la enorme variabilidad que tiene una misma enfermedad entre un individuo y otro.

Por tanto, es clave formar a los profesionales en su conjunto acerca de este tipo de enfermedades, para lograr una atención de calidad y equitativa, haciendo especial hincapié en aquellas con un gran uso del sistema sanitario, como es el caso de la Fibrosis Quística, enfermedad acerca de la cual se desarrolla este trabajo (1).

La Fibrosis Quística constituye una enfermedad rara cuya incidencia se estima en 1 afectado por cada 4.500 recién nacidos vivos, tiene carácter crónico y su origen es genético. Se produce como consecuencia de una mutación en un gen que codifica una proteína denominada Regulador de la Conductancia Transmembrana de la Fibrosis Quística. Dicha mutación genera que las glándulas exocrinas segreguen un moco espeso y viscoso con una concentración de NaCl superior al rango normal, lo que origina graves alteraciones a nivel sistémico, principalmente en pulmones y páncreas. Como consecuencia, esta enfermedad precisa de una atención muy especializada, la cual se proporciona en una Unidad de Referencia de Fibrosis Quística, unidad donde se diagnostica, se trata y se lleva un control y seguimiento de los enfermos por un equipo multidisciplinar de profesionales altamente competentes (2).

1.1. Justificación de la elección.

La causa principal por la que seleccioné la Fibrosis Quística dentro de las enfermedades raras como tema para mi Trabajo de Fin de Grado (TFG), fue para mejorar mis conocimientos acerca de este grupo de enfermedades, y más concretamente, en la Fibrosis Quística. Desde mi punto de vista, era un tema muy interesante el que tenía claras deficiencias, debido a que en los estudios de Grado en Enfermería, no se contempla el desarrollo de las enfermedades raras, por lo que me parecía una buena forma de complementar mi formación.

1.2. Objetivos.

El objetivo general de este trabajo es analizar la enfermedad de la Fibrosis Quística en el contexto de las enfermedades raras. En cuanto a los objetivos específicos de este trabajo, son los siguientes:

1. Definir el concepto de enfermedad rara y sus características.
2. Explicar los aspectos fisiopatológicos, diagnósticos y terapéuticos de la Fibrosis Quística.
3. Describir el control y seguimiento de un paciente en una unidad de referencia de Fibrosis Quística

2. METODOLOGÍA

Para la realización de esta monografía se han desarrollado tres estrategias de búsqueda para recabar información entre la literatura científica, durante los meses de diciembre, enero y febrero. En primer lugar, se empleó el google académico mediante el cual se realizó un acercamiento al tema, posteriormente se utilizaron bases de datos (Dialnet, Scopus, Pubmed, Cuiden Plus, IBECS y MEDES) y, por último, se consultaron páginas de instituciones y asociaciones relacionadas con el tema, donde se recabó información en literatura gris y publicaciones diversas, destacarían Orphanet, Sociedad Española de Fibrosis Quística, Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER), Federación Española de Fibrosis Quística y las asociaciones existentes en cada comunidad autónoma y a nivel europeo.

Para desarrollar la búsqueda bibliográfica se emplearon los Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS) y los Medical Subject Headings (MeSH), junto con los operadores booleanos AND, OR y NOT necesarios en cada situación. Dentro de los DeCS se emplearon las palabras clave Fibrosis Quística, Enfermedades Raras, Enfermería, Atención de Enfermería y terapéutica, y en el caso de los MeSH se emplearon Cystic Fibrosis, Rare Diseases, Nursing, Nursing Care y Therapeutics.

Además, se tuvieron en cuenta dos criterios para considerar los distintos artículos como válidos. En primer lugar, que estuviera accesible el documento completo, tanto en español como en inglés y, en segundo lugar, que tuviera una antigüedad inferior a cinco años. Este último criterio se desechó debido a que durante la búsqueda bibliográfica se hallaron artículos de relevancia aún vigentes y con una antigüedad mayor.

Se hallaron un total de 150 referencias tras aplicar los criterios de búsqueda antes mencionados. De las cuales se seleccionaron un total de 35 para el desarrollo de la monografía, ya que los temas de gran parte de las mismas estaban más enfocados a tratamientos novedosos, nuevas terapias e intervenciones en Fibrosis Quística, temas muy alejados de los objetivos de este trabajo. Con la lectura de dichas referencias se desarrollaron varios temas, los cuales se estructuraron en 3 capítulos.

2.1. Descripción de los capítulos.

- ❖ **Capítulo I: Enfermedades Raras.** En este capítulo se explica el concepto de enfermedad rara, así como el número existente de estas enfermedades y la población afectada por ellas. Además, se profundiza en las características comunes que presentan este grupo de enfermedades y se desarrolla una pequeña reflexión acerca de su impacto en la sociedad.
- ❖ **Capítulo II: Fibrosis Quística.** En este capítulo se profundiza en la Fibrosis Quística como enfermedad rara, desarrollando el concepto de Fibrosis Quística, su epidemiología, su patogenia, sus manifestaciones clínicas, sus complicaciones potenciales más importantes, su proceso diagnóstico, así como las distintas opciones terapéuticas para esta enfermedad.
- ❖ **Capítulo III: Atención al paciente con Fibrosis Quística.** En este capítulo se aborda el tema de la atención a los pacientes con Fibrosis Quística, centrándose en las unidades de referencia de Fibrosis Quística y, más concretamente, en el equipo multidisciplinar, el cual desarrolla la labor asistencial, destacando el papel de enfermería como miembro del mismo. Además, se explica el seguimiento y control del paciente que se lleva a cabo en una unidad de estas características.

3. CAPÍTULO 1. ENFERMEDADES RARAS

3.1. Concepto.

Las enfermedades raras (ER) o huérfanas son un grupo de enfermedades que afectan a menos de 5 personas por cada 10.000 recién nacidos vivos. Dichas enfermedades se caracterizan por un escaso conocimiento de su etiología, cronicidad y falta de tratamiento o difícil acceso al mismo, constituyendo una importante limitación en la calidad de vida del enfermo.

En la actualidad, se estima que existen en torno a 7.000 ER, las cuales afectan entre un 6% y un 8% de la población. Por tanto, a nivel europeo habría entre 27 y 30 millones de afectados, en España, según la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER), aproximadamente 3 millones. Por regla general, el origen de estas enfermedades es genético, aunque también existen otras menos comunes de origen autoinmune o por malformaciones congénitas, así como cánceres infrecuentes y enfermedades tóxicas o infecciosas (3, 4).

3.2. Características.

Las ER a pesar de ser un grupo de patologías caracterizadas por su gran diversidad y rareza presentan una serie de características comunes:

- ❖ **Genéticas:** aproximadamente un 80% de las ER presenta un origen genético, siendo la mayor parte de las mismas hereditarias monogénicas o hereditarias mendelianas. Existen enfermedades autosómicas dominantes, en las que solo se precisa una mutación (un único progenitor) para que se manifieste la enfermedad, así como enfermedades autosómicas recesivas en las que se precisan dos mutaciones (ambos progenitores) para que se manifieste.
- ❖ **Metabólicas hereditarias:** una característica común de las ER es que son hereditarias y mayoritariamente, comienzan en edad pediátrica. Un ejemplo de ER es la Fibrosis Quística, enfermedad multisistémica que afecta principalmente a la función pulmonar y al páncreas causando el progresivo deterioro del organismo, el cual caracteriza este tipo de enfermedades y que termina con la muerte o graves limitaciones, dicha enfermedad se desarrollará en el siguiente capítulo. También es importante destacar entre otras ER hereditarias las siguientes: Creutzfeldt Jakob, Insomnio Familiar Fatal, Hipoplasia Dérmica, Enfermedad Lateral Amiotrófica (ELA), Distrofia Muscular de Duchenne, Corea de Huntington, etc. Otra característica propia de este tipo de enfermedades es el importante riesgo de recurrencia familiar al ser monogénicas, tanto en herencia dominante como recesiva, rondando entre un 25% y un 50% con cada gestación. Este riesgo es menor en aquellas malformaciones o defectos congénitos en los que el componente genético es no mendeliano, aunque aún es mayor al resto de la población.
- ❖ **Tratamiento terapéutico:** el tratamiento indicado para las ER son los llamados medicamentos huérfanos, los cuales presentan una serie de características propias, entre las que destacan la falta de evidencia de su efectividad y su seguridad para el paciente, además del alto precio de los mismos, debido a los altos costes de su elaboración y la imposibilidad de recuperar la inversión por su baja demanda. Las ER carecen de cura, únicamente existen tratamientos enfocados a minimizar los síntomas o incidir sobre la evolución de la enfermedad. Sin embargo, la fisioterapia sigue constituyendo un tratamiento esencial para muchas de estas enfermedades, aunque sigue sin curar la enfermedad, logra mejorar la salud y la vida de los afectados. Está enfocada principalmente a las enfermedades neuromusculares, así como a las congénitas y morfológicas y las relacionadas con la piel y los pulmones.

- ❖ **Diversidad:** hay un gran número de ER muy diferentes entre sí, con múltiples síntomas y complicaciones, los cuales varían incluso en una misma enfermedad. Las manifestaciones clínicas de una ER pueden variar significativamente de una persona a otra, afectando de manera distinta a sus capacidades físicas y mentales y, en general, a su calidad de vida.
- ❖ **Gravedad:** las ER limitan significativamente la esperanza de vida de los afectados, concretamente un 37,5% tienen una esperanza de vida normal o casi normal, un 36,8% ve reducida su esperanza de vida dependiendo de la gravedad y el periodo de inicio de la enfermedad y un 25,7% mueren antes de cumplir los 5 años. Las ER afectan a la capacidad física, mental y sensorial, generando discapacidades. Estas discapacidades dan lugar a aislamiento y discriminación que se traducen en peor acceso educativo, social y profesional, además, hacen precisa una atención especializada, que acaba recayendo en las madres de los afectados en un 70% de los casos.
- ❖ **Expresión de la enfermedad:** los primeros síntomas de las ER aparecen en diferentes etapas de la vida según la enfermedad, pudiendo aparecer en el nacimiento, durante la infancia o en la edad adulta. Ejemplos de ER que aparecen en la infancia son la Fibrosis Quística, la Atrofia Espinal Infantil y la Neurofibromatosis y, en la edad adulta, son la Corea de Huntington, la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) y la Enfermedad de Crohn. Esto dificulta el diagnóstico de estas enfermedades ya de por sí complicado, a lo que se le puede unir la presencia de otras patologías subyacentes que puedan enmascarar el diagnóstico, como el Autismo, la Epilepsia o la Deficiencia Mental (1).

3.3. Impacto.

Las ER son enfermedades de carácter crónico, que ocasionan grandes discapacidades, lo que repercute enormemente en la calidad de vida, tanto de los individuos afectados como en sus familias, afectando gravemente a su bienestar físico, psicológico, social y espiritual. Esto hace necesario el abordaje de las mismas de forma interdisciplinar y especialmente desde el punto de vista biopsicosocial, centrándose en el individuo y no exclusivamente en la enfermedad.

Sin embargo, como resultado de la falta de recursos humanos, económicos y materiales específicos para las ER, así como de conocimientos especializados, se diagnostican de forma tardía, estimándose un promedio de 5 años entre que se detectan los primeros síntomas y se establece el diagnóstico. Unido a esto se encuentran las dificultades para acceder al tratamiento, debido a la dispersión geográfica de los afectados y los escasos recursos disponibles, lo que hace necesarios múltiples desplazamientos, concretamente un 40,9% no ha recibido ningún tipo de apoyo ni tratamiento. Todos estos problemas se traducen en el deterioro progresivo de la confianza en el sistema sanitario y en la aparición de alteraciones físicas y psicológicas como resultado de tratamientos inadecuados o perjudiciales, en torno a un 27,6 % ha recibido un tratamiento inadecuado en alguna ocasión y un 26,8% ha sufrido un agravamiento de su enfermedad como consecuencia del mismo. Por tanto, la insatisfacción con la atención recibida en el sistema sanitario, que ronda el 46,6 % de los afectados, los diagnósticos erróneos y la falta del mismo, constituyen los mayores impedimentos para el logro del bienestar de los afectados por estas enfermedades (2).

Otro importante factor a tener en cuenta serían los costes derivados de estas enfermedades, teniendo en cuenta su morbilidad, los costes económicos y sociales tanto directos como indirectos, así como el impacto de las mismas en el entorno más próximo.

En relación a esto se llevó a cabo un estudio en el que se seleccionaron las ocho ER más relevantes. Dicho estudio determinó que el coste anual medio para los pacientes con

Distrofia muscular de Duchenne fueron de 94.171€, con el Síndrome X Frágil de 59.824€, con el Síndrome de Prader-Willi de 57.772€, con la Fibrosis Quística de 37.343€, con la Epidermolisis Bullosa de 33.903€, con la Histiocitosis de 30.537€, con la Hemofilia de 19.746€ y con la Esclerodermia de 18.288€. Además, se observó que los mayores costes fueron debido a los cuidados informales, seguido de los costes derivados de las visitas médicas y el tratamiento farmacológico respectivamente. Por tanto, los costes de las ER, tanto para las familias, como para la sociedad en su conjunto, son desorbitados, constituyendo una parte importante del gasto del Sistema Nacional de Salud (5).

Esta situación de desamparo en la que se encontraban los afectados de ER, se ha estado produciendo en los últimos años, sin desarrollar medidas para revertirla, lo que ha convertido las ER en un grave problema para la sociedad en su conjunto, no solo a nivel de España sino también a nivel europeo (6). Como consecuencia el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad desarrolló la Estrategia de Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud con el objetivo de mejorar los servicios prestados a los afectados y sus familias, garantizando la cohesión, la calidad y la equidad. Para ello, se establecieron siete líneas estratégicas diferentes de actuación:

❖ **Línea 1. Información sobre las enfermedades raras:**

- Proporcionar y difundir información acerca de las enfermedades raras y los recursos existentes que están disponibles, tanto para los profesionales como para los afectados y sus familias.
- Establecer registros de los afectados de enfermedades raras, haciendo posible desarrollar estudios epidemiológicos sólidos y políticas sociales, sanitarias y de investigación.

❖ **Línea 2. Prevención y detección precoz:**

- Reducir la incidencia de las ER mediante programas de prevención primaria.
- Potenciar y mejorar los programas poblacionales de detección precoz así como de cribado neonatal donde se incluyan las ER.

❖ **Línea 3. Atención sanitaria:**

- Garantizar una atención sanitaria de calidad a los afectados de ER, que sea integral, continuada y se coordine entre todos los niveles asistenciales.
- Potenciar la rehabilitación física, sensorial y cognitiva con el fin de mantener la autonomía de los afectados.

❖ **Línea 4. Terapias:**

- Proporcionar acceso a los afectados a medicamentos huérfanos, coadyuvantes y productos sanitarios que precisan, así como a las terapias avanzadas disponibles.

❖ **Línea 5. Atención sociosanitaria:**

- Garantizar una atención integral a los afectados por ER, así como a su cuidador principal, incluyendo el ámbito social, el psíquico, el escolar o el laboral y el económico, no limitándose exclusivamente al ámbito sanitario.
- Fomentar aquellas campañas de sensibilización que contribuyan a generar visibilidad y aumentar el reconocimiento de las ER.
- Potenciar el apoyo a las asociaciones y los voluntarios.

❖ **Línea 6. Investigación:**

- Fomentar y desarrollar la investigación clínica, biomédica y epidemiológica con el objetivo de mejorar la práctica clínica, el diagnóstico y el tratamiento de las ER.

❖ **Línea 7. Formación.**

- Formar a los profesionales que atienden a los afectados de ER, aportándoles los conocimientos y habilidades necesarias para dicha actividad, tanto en atención primaria como especializada.
- Formar a los cuidadores principales, así como a familiares de afectados, en cuidados, autocuidados y prevención de situaciones de dependencia (7).

4. CAPÍTULO 2. FIBROSIS QUÍSTICA

4.1. Concepto.

La Fibrosis Quística (FQ) es una enfermedad genética, crónica y multisistémica, también conocida como mucoviscidosis, es la enfermedad de carácter hereditario y de transmisión autosómica recesiva más grave y frecuente dentro de la población de raza caucásica. Esta enfermedad se produce por una mutación en un gen ubicado en el brazo largo del cromosoma siete, el cual se encarga de codificar una proteína de 1.482 aminoácidos denominada Regulador de la Conductancia Transmembrana de la Fibrosis Quística (CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator).

El CFTR es regulado por adenosin monofosfato cíclico (AMPC), se encarga de regular e intervenir en el transporte de electrólitos a través de la membrana celular, para ello funciona como un canal de iones cloro (Cl⁻). Concretamente se localiza en la membrana apical de las células epiteliales secretoras y de absorción de los tejidos exocrinos del sistema respiratorio, digestivo, genital y de las glándulas sudoríparas. Una disfunción en dicha proteína genera un desequilibrio en la concentración de iones dando lugar a que las glándulas exocrinas segreguen un moco espeso y viscoso con una concentración de NaCl superior al rango normal, que obstruye los conductos del órgano en que se localiza. La enfermedad afecta a un amplio número de órganos, siendo los pulmones y el páncreas los más afectados. La enfermedad pulmonar y la insuficiencia pancreática constituyen las manifestaciones de mayor gravedad por lo que se les considera los mejores indicadores tanto del pronóstico como de la mortalidad de la enfermedad (8, 9).

4.2. Epidemiología.

La FQ presenta una incidencia muy variable, siendo la raza caucásica la que presenta mayor frecuencia. Su incidencia se estima en 1 afectado por cada 4.500 recién nacidos vivos, sin embargo esta varía según el país. En el caso de España ésta se estima en 1 afectado por cada 5.000 recién nacidos vivos, la siguiente tabla muestra la incidencia en otros países del ámbito europeo (Tabla 1).

Respecto a la frecuencia de portadores sanos, esta enfermedad se transmite de forma autosómica recesiva, es decir, para que se manifieste la enfermedad en un individuo es necesario que ambos progenitores sean portadores sanos de dicha enfermedad. En una pareja de portadores, el riesgo en su descendencia es, un 25% de hijos sanos, un 25% de hijos afectados y un 50% de hijos portadores. Se estima una frecuencia de 1 portador sano por cada 25 personas, en el caso de España la frecuencia de portadores es ligeramente menor, se establece en 1 portador sano por cada 35 personas (10, 11).

En la actualidad, no existen datos acerca del número concreto de afectados por FQ por falta de registros unificados, por otro lado, su prevalencia en Europa, en el año 2016, fue de 7.4 afectados por cada 100.000 habitantes.. En cuanto a su mortalidad, esta es muy variable y no se puede determinar con exactitud, ya que depende de las manifestaciones de la enfermedad y la gravedad de cada una de ellas en cada individuo, principalmente de la severidad de la enfermedad pulmonar y de la insuficiencia pancreática, sin embargo, fruto de los avances en el conocimiento de la enfermedad y en su tratamiento, la supervivencia de los afectados ha aumentado, alcanzándose una esperanza de vida de 40 años (12, 13).

Tabla 1. Incidencia de la Fibrosis Quística en Europa.	
PAIS	INCIDENCIA (RNV)
Finlandia	1/25.000
Noruega	1/6.500
España	1/5.000
Dinamarca	1/4.700
Francia	1/4.000
Suecia	1/4.000
Holanda	1/3.600
Italia (Verona)	1/2.730
Reino Unido	1/2.500
Suiza	1/2.000
Irlanda	1/1.461

Fuente: Federación Española de Fibrosis Quística. Libro blanco de atención a la Fibrosis Quística [Internet]. 1ª ed. Valencia: Federación Española de Fibrosis Quística; 2002 (2).

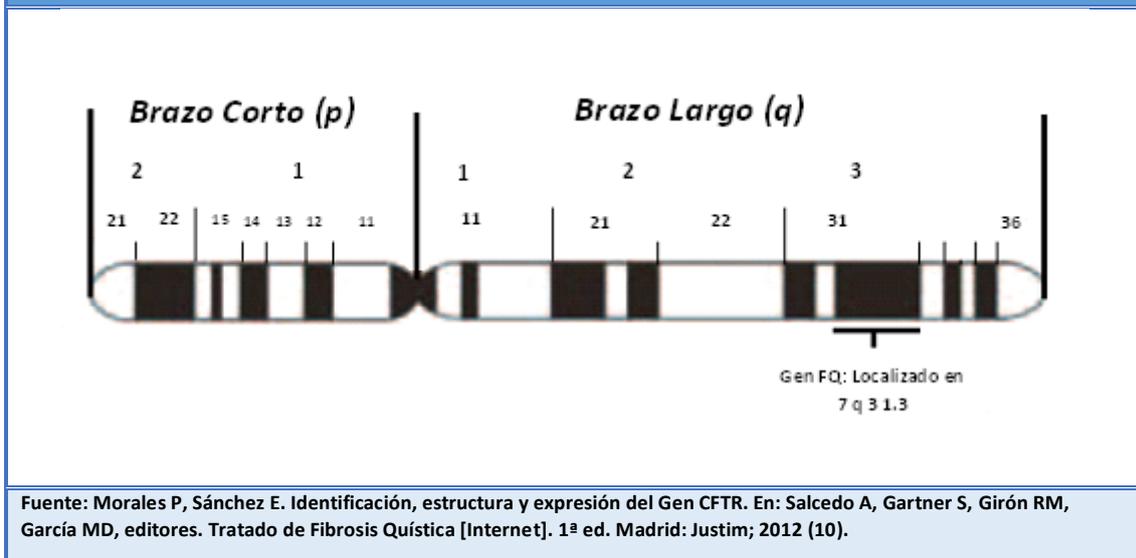
4.3. Patogenia.

El ADN constituye la molécula más importante para la vida pues contiene la información necesaria para la codificación de las distintas proteínas, y por tanto, hace posible el desarrollo y funcionamiento de todos los seres vivos. El ADN se localiza en el núcleo celular de todas las células eucariotas, más concretamente, en los cromosomas dentro de éste. El ser humano posee una dotación diploide, 46 cromosomas, organizados en 23 pares de homólogos, 22 autosomas y un par restante, los cromosomas sexuales. Cada par de cromosomas posee información para los mismos caracteres, sin embargo la información que contienen no es idéntica, pues un cromosoma proviene de la madre y otro del padre. Aunque cada par de cromosomas mantiene una misma organización, su forma y su aspecto difieren entre sí según su longitud y la situación del centrómero, distinguiéndose un brazo corto (p) y uno largo (q). Además, mediante técnicas de tinción también se distinguen regiones y dentro de cada una de ellas, bandas, al diferenciarse cada segmento con los adyacentes por ser más claros o más oscuros. En el caso del gen de la FQ (CFTR), éste se localiza en 7q 3 1.3, es decir, en el cromosoma 7, brazo largo, región 3, banda 1.3 (Figura1) (10).

Este gen se denomina gen regulador de la conductancia transmembrana de la Fibrosis Quística (CFTR). Está compuesto por 27 exones y 26 intrones y abarca 190 kb en el genoma. Codifica una proteína glicosilada de 1.400 aminoácidos, aproximadamente 6.130 nucleótidos,

la cual actúa como un canal de cloro. Cada individuo hereda un gen CFTR de cada progenitor, uno de la madre y otro del padre, por lo que al ser una enfermedad recesiva solo se manifestará si existe una mutación perjudicial en ambos genes. Si dicha mutación es la misma en ambos genes CFTR, entonces es homocigótico para esa mutación, si por el contrario son mutaciones distintas en cada gen CFTR, se denomina heterocigótico compuesto para ambas mutaciones. En el caso de que un único gen CFTR tuviera una mutación perjudicial el individuo sería únicamente portador de la FQ y estará sano (14).

Figura 1. Localización cromosómica del gen de la Fibrosis Quística.



En la actualidad, se han descubierto un total de 2.008 mutaciones para el gen CFTR según la base de datos de mutaciones de la Fibrosis Quística (15). Las mutaciones se dividen en cinco clases distintas en función de los efectos producidos en la proteína:

- ❖ **Clase I:** incluye aquellas mutaciones que provocan defectos en la síntesis de proteínas CFTR funcionales, esto es debido a alteraciones en la transcripción del ARN, cuyo origen son mutaciones en los codones de detención o mutaciones que provocan cambios en la pauta de lectura del ARN (inserciones y deleciones). Esto da lugar a la ausencia de síntesis o la síntesis de proteínas CFTR anormales de estructura inestable.
- ❖ **Clase II:** incluye aquellas mutaciones que provocan defectos en el procesamiento, dando lugar a proteínas CFTR anormales que no logran madurar ni plegarse adecuadamente por lo que pierden resistencia y son degradadas rápidamente.
- ❖ **Clase III:** incluye aquellas mutaciones que provocan defectos en la regulación, dando lugar a proteínas CFTR que maduran correctamente y llegan a la membrana apical de la célula pero que provocan alteraciones en la regulación del canal de cloro.
- ❖ **Clase IV:** incluye aquellas mutaciones que provocan defectos en la conductancia, dando lugar a proteínas CFTR que presentan propiedades conductoras defectuosas debido a mutaciones en el poro de conducción.
- ❖ **Clase V:** incluye aquellas mutaciones que provocan defectos parciales en la producción o el procesamiento, dando lugar a una producción deficiente de proteínas CFTR funcionales. Por tanto, incluye a todas las mutaciones mencionadas anteriormente, de la clase I a la clase IV, cuando no tienen una afectación completa.

Las mutaciones de clase I, II y III son consideradas las de mayor gravedad, presentando los enfermos una afectación pulmonar más grave, en cambio las mutaciones de clase IV y V son consideradas de menor gravedad.

La mutación más común, perteneciente a la clase II, según su nomenclatura HGVS es c.1521_1523delcTT (p.Phe508del) y según su nomenclatura clásica es $\Delta F508$ (F508del). Presenta una frecuencia del 70% en la población afectada de FQ del Norte de Europa, siendo ésta ligeramente menor en el Sur de Europa. En la mayor parte de las regiones se pueden encontrar otras mutaciones con frecuencias de entre el 1% y el 2%, entre las que destacan mutaciones como c.1624G>T (p. Gly542*), c.1652G>A (p. Gly551Asp), c.1657C>T (p. Arg553*), c.3846G>A (p. Trp1282*) y c.3909C>G (p. Asn1303Lys). A su vez, también se pueden ver mutaciones con el mismo rango de frecuencias, entre el 1% y el 2%, las cuales son específicas de determinadas etnias. Todas estas mutaciones constituyen el 85-95% de todos los genes CFTR mutados, el 15%-5% restante en una población lo constituyen aquellas mutaciones raras que se dan en una familia en concreto (14, 16).

4.4. Manifestaciones clínicas.

Originalmente, la FQ era calificada como una enfermedad muy severa de origen genético que producía manifestaciones tales como malabsorción intestinal, diarrea crónica, malnutrición e infecciones respiratorias de repetición, en cambio en la actualidad se la considera una enfermedad que produce un amplio número de manifestaciones clínicas que pueden debutar a cualquier edad y expresarse de forma atípica (17).

❖ **Manifestaciones Respiratorias.**

Constituyen las manifestaciones más graves de esta enfermedad, siendo un claro indicador de su morbilidad y su pronóstico. Fruto de la enfermedad respiratoria se va produciendo un progresivo deterioro de los pulmones desembocando en insuficiencia respiratoria y causando finalmente, el 95% de los fallecimientos por FQ.

Como las manifestaciones respiratorias de las vías altas destacan:

- **Sinusitis:** aparece radiológicamente en aproximadamente el 95% de los pacientes, con sintomatología de obstrucción nasal, ronquidos o rinorrea purulenta durante la infancia y de cefalea intensa durante la adolescencia y la edad adulta.
- **Pólipos nasales:** afecta entre el 10% y el 36% de los pacientes con FQ, destacan los ronquidos y la obstrucción nasal como síntomas principales, aunque un amplio porcentaje de los afectados permanecen asintomáticos.

Las manifestaciones respiratorias de las vías bajas se dividen por grupos de edad:

- **Lactantes:** lo común es que se inicien con tos seca y dificultad respiratoria, bronquiolitis. En otras ocasiones se inician con tos productiva paroxística emetizante, igual que en la tosferina. En ambas situaciones, mediante auscultación pulmonar, se determina la gravedad de los síntomas, tanto de la obstrucción bronquial (sibilancias) como de la presencia de placas de moco (crepitaciones). Así mismo, mediante radiografía de tórax también se observa la hiperinsuflación pulmonar característica e infiltrados alveolares.
- **Preescolares y escolares:** durante estas etapas se desarrollan infecciones respiratorias de repetición, asma de evolución tórpida o tos crónica con expectoración, destacando la obstrucción de las pequeñas vías aéreas como alteración inicial. La hipoxia, la infección y la inflamación originan acropaquias observables mediante la exploración física. Además, mediante radiografía de tórax se observan bronquiectasias, engrosamiento peribronquial así como zonas de condensación segmentaria.

- **Adolescentes y adultos:** durante estas etapas se producen neumonías de forma recurrente o bronquitis crónica, las cuales ocasionan el desarrollo de bronquiectasias que evolucionan en insuficiencia respiratoria. Mediante espirometría, con el aumento gradual de la obstrucción, se observa la alteración progresiva del volumen espiratorio máximo en el primer segundo (FEV1), constituyendo el parámetro principal para determinar la evolución. Las bronquiectasias son observables radiológicamente, apareciendo en el 100% de los afectados. En las fases más avanzadas se desarrollan zonas de colapso, consolidaciones o bullas.

Casi todos los pacientes sufren exacerbaciones de la enfermedad pulmonar crónica fruto del deterioro respiratorio continuado. Dichas exacerbaciones se caracterizan por aumento de la tos, cambios en el aspecto y el volumen del esputo, disnea, disminución de la actividad, pérdida de apetito y peso, alteraciones en la auscultación y en las imágenes radiológicas y un destacable deterioro de la actividad pulmonar. En el inicio de la enfermedad los patógenos más comunes son el *Haemophilus influenzae* y, posteriormente, el *Staphylococcus aureus*. Después con el avance de la enfermedad, la bacteria más frecuente es la *Pseudomona aeruginosa*, la cual es indicadora del progreso del deterioro pulmonar. Además, también existen otros patógenos de relevancia como la *Sternotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia* y *Alcaligenes xylosoxydans*.

Como consecuencia de las manifestaciones respiratorias anteriormente comentadas existen una serie de complicaciones derivadas, entre las que destacan las siguientes:

- **Atelectasias:** afecta entre el 5% y el 10% de los pacientes, generalmente adultos. Se origina por una obstrucción de la vía aérea debido a tapones de secreciones espesas o por una aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA).
- **Hemoptisis:** el 60% de los pacientes adultos presentan hemoptisis leve de manera recurrente asociándose a las exacerbaciones pulmonares. Por otra parte, la hemoptisis masiva aparece en un 1% de los pacientes, siendo necesaria una embolización arterial de urgencia.
- **Neumotórax:** presenta una incidencia del 10%, la cual se incrementa progresivamente con la edad. Se origina por la ruptura de las bullas subpleurales que aparecen fruto de la afectación pulmonar durante la edad adulta. Se manifiesta con un dolor torácico intenso de aparición brusca y dificultad respiratoria. El tratamiento a seguir es el drenaje torácico del acúmulo de aire en el espacio pleural, evitando en todo momento causar daños que perjudicarán un futuro trasplante pulmonar.
- **Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA):** afecta entre el 10 y el 20% de los pacientes. Se trata de una respuesta de hipersensibilidad alérgica al *Aspergillus fumigatus* que debuta con obstrucción de las vías respiratorias, infiltrados pulmonares, eosinofilia y fiebre.
- **Insuficiencia respiratoria:** constituye la manifestación más grave de la enfermedad y es signo de un estado avanzado de la misma y se trata mediante oxigenoterapia. Se inicia con hipoxemia siendo seguida de hipercapnia. Fruto del progresivo deterioro que causa y de los efectos del tratamiento aparece hipertensión pulmonar y el Cor pulmonale, las cuales si no se estabilizan y controlan pueden derivar en trasplante pulmonar.

❖ Manifestaciones Digestivas.

Las manifestaciones digestivas están relacionadas principalmente con la afectación pancreática, siendo la diarrea, la desnutrición y el retraso en el desarrollo los síntomas más comunes.

Dentro de las manifestaciones del intestino destacarían:

- **Íleo meconial:** entre el 7-10% lo sufrieron de recién nacidos. Se produce como resultado de un déficit de enzimas pancreáticas, que da lugar a un meconio con alto grado de viscosidad que ocluye la luz intestinal total o parcialmente. Generalmente se origina en las primeras 48 horas de vida, provocando síntomas como vómitos, distensión abdominal y la no expulsión del meconio. Además, constituye una de las primeras manifestaciones que aparece en los afectados de FQ.
- **Vólvulo intestinal:** se ocasiona cuando se produce una torsión sobre su propio eje de un asa intestinal con abundante material espeso, causando una obstrucción y, por tanto, restringiendo el paso de materiales de desecho. Lo más frecuente es que se produzca durante el primer año de vida.
- **Síndrome de obstrucción intestinal distal (SOID):** afecta al 20% de los enfermos de FQ, principalmente a adolescentes y a adultos. Sus principal síntoma es el estreñimiento, pudiéndose palpar grandes masas fecales en el abdomen y siendo causante de la oclusión del colon ascendente y/o el íleon terminal, origen de la característica distensión abdominal.
- **Prolapso rectal:** entorno a un 20% de los afectados por FQ lo sufrirán, siendo en los primeros años de vida más frecuente y disminuyendo progresivamente a partir de los 3 años. Se produce debido a la esteatorrea, las repetidas crisis de tos que aumentan la presión intrabdominal y la hipotonía característica de la musculatura anal propia de esta edad. Al igual que el íleo meconial, constituye una de las primeras manifestaciones que aparecen en la FQ.
- **Invaginación intestinal:** consiste en el deslizamiento de una porción del intestino en el interior de la porción adyacente, causando dolor abdominal intenso, obstrucción de la luz intestinal, necrosis y, en caso de perforación, infección, shock y deshidratación.
- **Reflujo gastro-esofágico (RGE):** los enfermos de FQ con reflujo gastro-esofágico presentan una sintomatología similar a la población general, pero debido a su enfermedad las microaspiraciones bronquiales pueden agravar gravemente la enfermedad pulmonar. Su etiología es debida a la posición de Trendelenburg que se adopta durante la fisioterapia respiratoria, a las crisis de tos recurrentes que aumentan la presión intrabdominal, al uso de broncodilatadores que disminuyen el tono del cardias, así como a la disminución de la motilidad del tracto digestivo.
- **Colonopatía fibrosante:** se produce como resultado del uso de suplementos de enzimas pancreáticas que buscan tratar la afectación pancreática de la FQ. La lesión consiste en la aparición de fibrosis en la capa submucosa del colon, afectando principalmente al colon ascendente y al ciego. Provoca diarrea, dolor abdominal y obstrucción de la luz intestinal por el engrosamiento de la pared del colon.

Dentro de las manifestaciones debidas a la afectación pancreática destacarían:

- **Insuficiencia pancreática:** el páncreas exocrino es el encargado de producir y segregar el jugo pancreático compuesto por agua, bicarbonato y las enzimas amilasa, proteasa, colipasa, lipasa y fosfolipasas. Como consecuencia de las mutaciones originadas en el CFTR se producen alteraciones en esta función desarrollando insuficiencia pancreática, la cual afecta aproximadamente al 85% de los enfermos de FQ. También se ve modificada la lipólisis de los triglicéridos, debido al déficit de lipasa y al medio ácido en

el duodeno que la inactiva. Junto a esto, se altera la formación de micelas, por déficit de colipasa y en el pool de sales biliares, con la relación entre el glicocolato y el taurocolato alterada.

- **Malabsorción:** como consecuencia de la insuficiencia pancreática se produce una malabsorción de las grasas que deriva en un déficit en la absorción de vitaminas liposolubles, tales como las vitaminas A, D, E y K, siendo la vitamina E la más afectada. En la población con FQ se produce la pérdida entre un 10 y un 12% de ácidos biliares por las heces siendo ésta de 1% en la población en general, lo que demuestra la alteración de la circulación enteropática de los ácidos biliares y convierte a la esteatorrea en el mayor indicador de la malabsorción.
- **Pancreatitis:** afecta al 1% aproximadamente y se da sobre todo en adultos y adolescentes con mutaciones en las que se desarrollan pocas manifestaciones de la FQ. En esta patología se produce la inflamación del páncreas y destacan dolor intenso en la parte superior del abdomen, vómitos y náuseas como síntomas principales.
- **Diabetes mellitus:** fruto del progresivo deterioro del páncreas se va desarrollando una disminución de la tolerancia a la glucosa que ocasiona, con el tiempo, la aparición de diabetes mellitus. Aparece en un 8% de los enfermos de FQ con edad superior a 10 años, aumentando acorde disminuye el número de células beta. Esto hace necesario realizar anualmente una prueba de tolerancia oral a glucosa. El síntoma más común que se manifiesta es la hiperglucemia, siendo poco frecuente la cetoacidosis, destacando los cambios microvasculares en retina y riñones como complicaciones principales.

Por último, dentro de la afectación hepatobiliar destacarían:

- **Patología hepática:** la lesión en el hígado se produce debido a la obstrucción de los conductos biliares intrahepáticos por la secreción de una bilis más espesa. Si este proceso continua, aumentará la fibrosis y se ocasionará la atrofia del parénquima hepático con cirrosis multilobular, aparte de la lesión hepatotóxica provocada por la retención de ácidos biliares hidrófobos. Como consecuencia será preciso un control bioquímico anual para controlar el incremento de Fosfatasa alcalina, GGT, GOT y GPT características de la enfermedad hepática. Aproximadamente, entre el 2 y 5% de los enfermos de FQ, presentarán alteración hepática grave con signos de ascitis, edema y hematemesis masivas debido a la hipertensión portal.
- **Colelitiasis:** aparece en aproximadamente el 12% de los enfermos de FQ. Consiste en la formación de cálculos en las vías biliares, sobre todo en la vesícula biliar. Generalmente, son asintomáticas pero pueden asociarse con cólicos biliares.

❖ Manifestaciones Genitourinarias.

Debido a las diferencias en la anatomía del aparato genitourinario que presentan hombres y mujeres es necesario diferenciar las manifestaciones que se desarrollan en función del género:

- **Masculino:** ocasionalmente, los testículos presentan un tamaño menor y se localizan en una posición anormal (criptorquidia), aunque siguen presentando la misma estructura que un hombre sin FQ. Además, los conductos deferentes están atrofiados o son inexistentes (ausencia bilateral de conductos deferentes: ACBCD), ocurre lo mismo en el cuerpo y la cola del epidídimo. A su vez, en buena parte de los enfermos también aparecen vesículas seminales atroficas. En los varones afectados de FQ no se observa disminución en los niveles hormonales, pero es importante destacar que su esperma carece de espermatozoides (azoospermia), el volumen de esperma es reducido y el Ph de éste puede ser más ácido. La ACBCD se produce en el 98% de los

afectados de FQ. Por tanto, en torno al 95-98% de los varones presentarán azoospermia obstructiva y como consecuencia, serán estériles, únicamente mediante técnicas de reproducción asistida podrán ser fértiles, la inyección Intra citoplasmática de espermatozoides constituye la técnica más utilizada.

- **Femenino:** al contrario que los varones, las mujeres con FQ no presentan anomalías en el aparato reproductor. Sin embargo, las mujeres afectadas tienen una pubertad y una menarquía atrasadas en 2 años en relación al resto de las mujeres sanas, entre cuyos factores causales destacan la malnutrición (es preciso un peso de 47.8 kg como mínimo para que se inicie la menarquía), el bajo contenido graso del organismo (es preciso un 17% de grasa para que se inicie la menarquía y un 22% para seguir menstruando), el CFTR (afecta al hipotálamo, el tálamo y la amígdala, por lo que podría aumentar la acidificación de las vesículas sinápticas y alterar la regulación de la maduración sexual) y la disfunción ovárica (aunque el CFTR no altera los ovarios). Además, las pacientes a lo largo de la vida debutan con periodos de amenorreas y opsomenorreas, presentando ciclos anovulatorios con niveles bajos de estradiol y progesterona en la fase lútea y niveles elevados de testosterona durante todo el ciclo, situación que no sucede en las mujeres con ciclos ovulatorios, pues presentan niveles normales de estradiol, progesterona y testosterona. Otra característica de los ovarios de las mujeres afectadas de FQ con ciclos anovulatorios es el aspecto de ovario poliquístico que estos presentan. Por tanto, las mujeres afectadas de FQ permanecen fértiles, aunque dicha fertilidad se ve disminuida, aproximadamente en un 10-20% de la que sería la de una mujer sana. El moco cervical es el factor más importante que disminuye la fertilidad, seguido de las alteraciones en la menstruación y la anovulación.

❖ Manifestaciones de las Glándulas Sudoríparas.

La manifestación más característica de la FQ y generalmente la primera en ser detectada, es el sabor salado que presenta la piel en los afectados por esta enfermedad, debido a la elevada concentración de sal (NaCl) en el sudor, apareciendo incluso, cristales de sal en la piel en días muy calurosos.

El sudor constituye una solución precursora isotónica con el plasma, el cual es secretado en el ducto de la glándula sudorípara. El ducto es impermeable al agua y en él se reabsorben el cloro y el sodio del sudor, originando una solución hipotónica con bajas concentraciones de ambos en los sujetos sin FQ. Sin embargo, en los individuos afectados por la enfermedad el ducto permanece impermeable al cloro, provocando la acumulación de éste y secundariamente la del sodio en el sudor.

La elevada concentración de sal en el sudor afecta aproximadamente al 98% de los enfermos de FQ y da lugar a manifestaciones típicas de épocas con altas temperaturas. Destaca en primer lugar la postración por calor, la cual debuta con deshidratación hiponatrémica aguda con hipotensión. Se produce por una gran ingesta de agua acompañada de grandes pérdidas de sal (NaCl), típicas de una sudoración profusa durante una ola de calor. En segundo lugar, y con menor frecuencia, destaca la alcalosis hipoclorémica crónica producida por la pérdida progresiva de sal, debutando con apatía o irritabilidad, vómitos, pérdida de peso y rechazo a la comida (2, 13, 16).

4.5. Diagnóstico.

En la actualidad, según la Cystic Fibrosis Foundation (CFF) y el consenso alcanzado en el año 2006 para diagnosticar de FQ, es preciso que se cumplan una serie de criterios. Destacan los siguientes métodos como los más utilizados:

❖ Cribado neonatal.

Se trata de un screening que busca determinar los recién nacidos con riesgo de Fibrosis Quística. En los recién nacidos afectados de FQ la Tripsina se encuentra elevada como resultado de la obstrucción de los conductos pancreáticos exocrinos. Como consecuencia, en los 3 - 5 primeros días de vida se realiza un análisis de la sangre seca extraída en la prueba del talón, buscando establecer los niveles séricos de tripsina inmunoreactiva (TIR). Existen múltiples técnicas para la detección de la tripsina [Radioinmunoensayo (RIA), Enzimoimmunoensayo (ELISA), etc.] destacando la Inmunofluorescencia a tiempo retardado (DELFA) sobre el resto, en la cual se establece una concentración <60 ng/ml como normal.

En caso de obtenerse un resultado positivo, es decir un valor >60 ng/ml (hipertripsinogemia), se realiza una segunda determinación de TIR entre los 20-40 primeros días de vida. Con este protocolo en dos pruebas se busca aumentar el valor predictivo positivo, así como disminuir los falsos positivos. Posteriormente, en caso de un segundo resultado positivo, se procederá a realizar un estudio genético donde se determinará la existencia de una, dos o ninguna mutación del CFTR, al que le seguirá la realización del test del sudor para confirmar el diagnóstico. En caso de que el resultado del Test del sudor fuera positivo (>60 mmol/l) y se detectaran dos mutaciones del gen CFTR se diagnosticaría de FQ clásica (18-21).

❖ Test del sudor.

Constituye el test de referencia para el diagnóstico de la FQ, por ello, es preciso que sea realizado por personal de amplia experiencia en el procedimiento y que los resultados del mismo sean analizados por expertos en la enfermedad.

El método utilizado, al ser considerado el más fiable, es el test cuantitativo de iontoforesis con pilocarpina (QPIT). En dicho test se estimula la producción de sudor de las glándulas sudoríparas mediante iontoforesis con pilocarpina. En la técnica se limpia la piel de la cara anterior del antebrazo o del muslo, se aplica pilocarpina y se conectan dos electrodos de 2-5 mV durante 5-10 min. Posteriormente, se recoge durante 30 minutos la muestra de sudor mediante una gasa prepesada (Método Gibson y Cooke) o un disco cóncavo conectado a tubo espiral de plástico (Método de conductibilidad de Macroduct), concretamente 75 mg de sudor en el método de Gibson y Cooke y 15 μ l en el caso del método de Conductibilidad. Finalmente, se realiza el análisis de la muestra en el laboratorio y mediante coulometría se determina la concentración de ion cloruro en un cloridómetro para micromuestras.

La FQ se diagnostica con una concentración de ion cloruro >60 mmol/l, tanto en lactantes como en pacientes de mayor edad. En lactantes se consideran intermedias o borderline aquellas concentraciones entre 30 y 59 mmol/l y concentraciones normales las <30 mmol/l. En los pacientes de mayor edad se establecen concentraciones entre 40 y 49 mmol/l como intermedias o borderline y concentraciones <40 mmol/l como normales. Aproximadamente, entre el 98-99% de los afectados con FQ presentan una concentración de ion cloruro >60 mmol/l, mientras que solo entre el 1-2% presentan concentraciones entre 40-60 mmol/l, o en su defecto entre 30-60 mmol en el caso de lactantes, por otra parte afectados con una concentración <40 mmol/l o <30 mmol/l raramente se encuentran (2, 16, 22, 23).

❖ Estudio genético.

La detección de dos mutaciones del CFTR en un individuo resultan suficientes para confirmar el diagnóstico de FQ, aun siendo el resultado del test del sudor normal. En el caso de hallarse una única mutación se podría tratar de un portador sano o un afectado de FQ no clásica. El análisis de las mutaciones más prevalentes se realiza mediante kits comerciales basados en la PCR, presentes en los laboratorios de diagnóstico molecular, logrando detectar el 80% de los alelos mutantes de la población de estudio. Cuando estos análisis no son

fructíferos se realiza un rastreo completo del CFTR, además, debido a que muchas mutaciones son muy específicas, se emplean técnicas como electroforesis en gradiente de geles desnaturalizante (DGGE) y el análisis de la conformación de la cadena sencilla (SSCA) con las que se logra detectar el 98% de las mutaciones (2).

❖ **Estudio de la diferencia de potencial transepitelial nasal.**

En todo individuo existe un intercambio de iones a través de la membrana celular de las células apicales del epitelio respiratorio dando lugar a un potencial eléctrico medible mediante la prueba del potencial diferencial (PD) nasal. Esta prueba se ha demostrado útil en el diagnóstico de la FQ en situaciones de pacientes con manifestaciones de la enfermedad, resultado del test del sudor normal y estudio genético no concluyente.

En la prueba se mide la diferencia de potencial eléctrico a nivel de la mucosa nasal, para ello se emplea un catéter de medición de pequeño calibre conectado a un electrodo Ag/AgCl ubicado en la misma mucosa nasal junto con otro catéter conectado a un electrodo de referencia en el tejido subcutáneo de la cara externa del brazo.

La prueba consiste en perfundir por el catéter sustancias tales como isoproterenol, salbutamol o amilorida, a la vez que se instila por ambos catéteres Ringer Lactato o solución salina para ocasionar cambios en el PD nasal. Por tanto, en función de los valores obtenidos, si se cumplen las siguientes condiciones se determinara el diagnóstico de FQ:

- En condiciones basales, el PD es más electronegativo. En el caso de enfermos de FQ se mantiene elevado con respecto al resto de la población, entre -35 mV y 60 mV.
- Perfundiendo amilarida junto con cloro, el PD es menos electronegativo en el caso de enfermos de FQ con respecto al resto de la población, ya que la electronegatividad de su PD disminuye en menor medida. En cambio, perfundiendo amilarida en ausencia de cloro, el PD no se altera.
- Perfundiendo amilarida junto con isoproterenol (o salbutamol) en ausencia de cloro, se observa que el PD vuelve a sus valores basales en los individuos sin enfermedad, mientras que en los afectados de FQ el cambio en el PD es inferior al 50% del valor del PD basal (16).

Por tanto, mediante estos métodos es posible un diagnóstico claro de la enfermedad, sin embargo, los criterios difieren según las características de la misma.

En el caso de la FQ Clásica o Típica, como primer criterio para su diagnóstico, se establece la presencia de, al menos, una manifestación fenotípica de dicha enfermedad y, como segundo criterio, la presencia de pruebas de laboratorio que indicarán la disfunción del CFTR, siendo válida la concentración elevada de cloro en el sudor (Test del sudor positivo: >60 mmol/l). A su vez, también es posible encontrar dos mutaciones en ambas copias del gen CFTR, así como insuficiencia pancreática o la función del páncreas conservada.

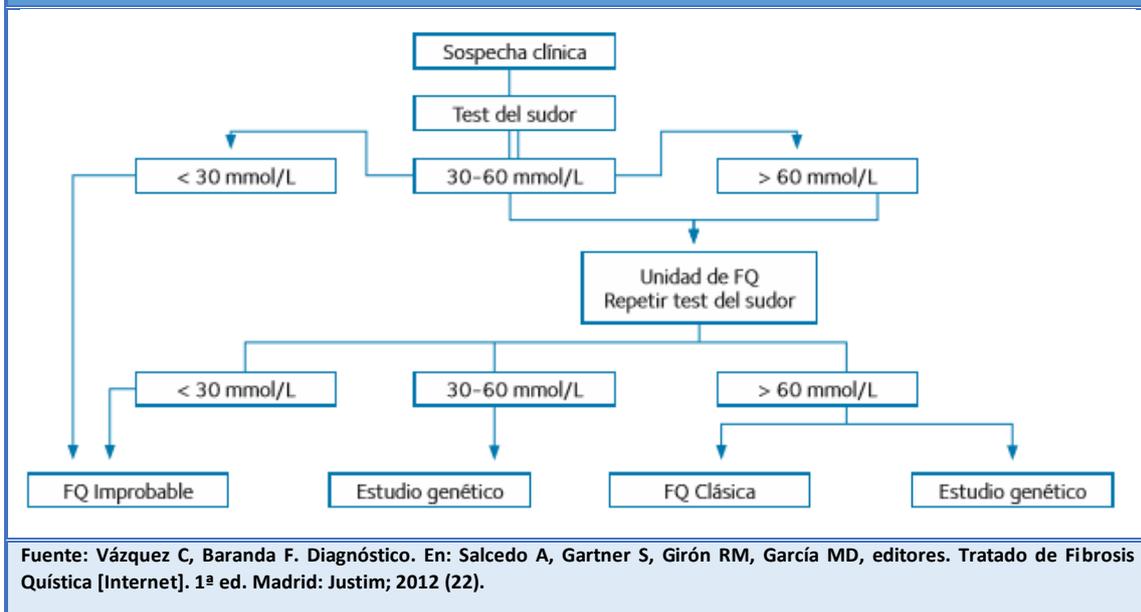
Por otra parte, en el caso de la FQ no Clásica o Atípica, como primer criterio para su diagnóstico, se establece la presencia, al menos, de una manifestación fenotípica de dicha enfermedad, como segundo criterio, la presencia de una concentración de cloro de entre 30-60 mmol/l (Test del sudor de resultado dudoso) o < 30 mmol/l (Test del sudor normal) y, como último criterio, la presencia de dos mutaciones en ambas copias del gen CFTR y/o la diferencia de potencial transepitelial nasal. A su vez, también es posible encontrar suficiencia pancreática y afectación de uno o más órganos.

Entre las posibles características fenotípicas de la enfermedad podemos encontrar:

- Enfermedad sinopulmonar crónica, que se manifiesta en forma de infección respiratoria, tos productiva, obstrucción de la vía aérea, sinusitis, pólipos nasales, hipocratismo digital e infiltrados radiológicos pulmonares.
- Alteraciones gastrointestinales y nutricionales, las cuales se manifiestan en forma de íleo meconial, de obstrucción intestinal distal y de prolapso rectal las intestinales; de pancreatitis las pancreáticas; de hepatitis y colestasis, las hepáticas y de malnutrición y de déficit de vitaminas liposolubles, las nutricionales.
- Síndromes debidos a la pérdida de sal en exceso por el sudor.
- Ausencia bilateral de conductos deferentes (ACBVD) en los varones.

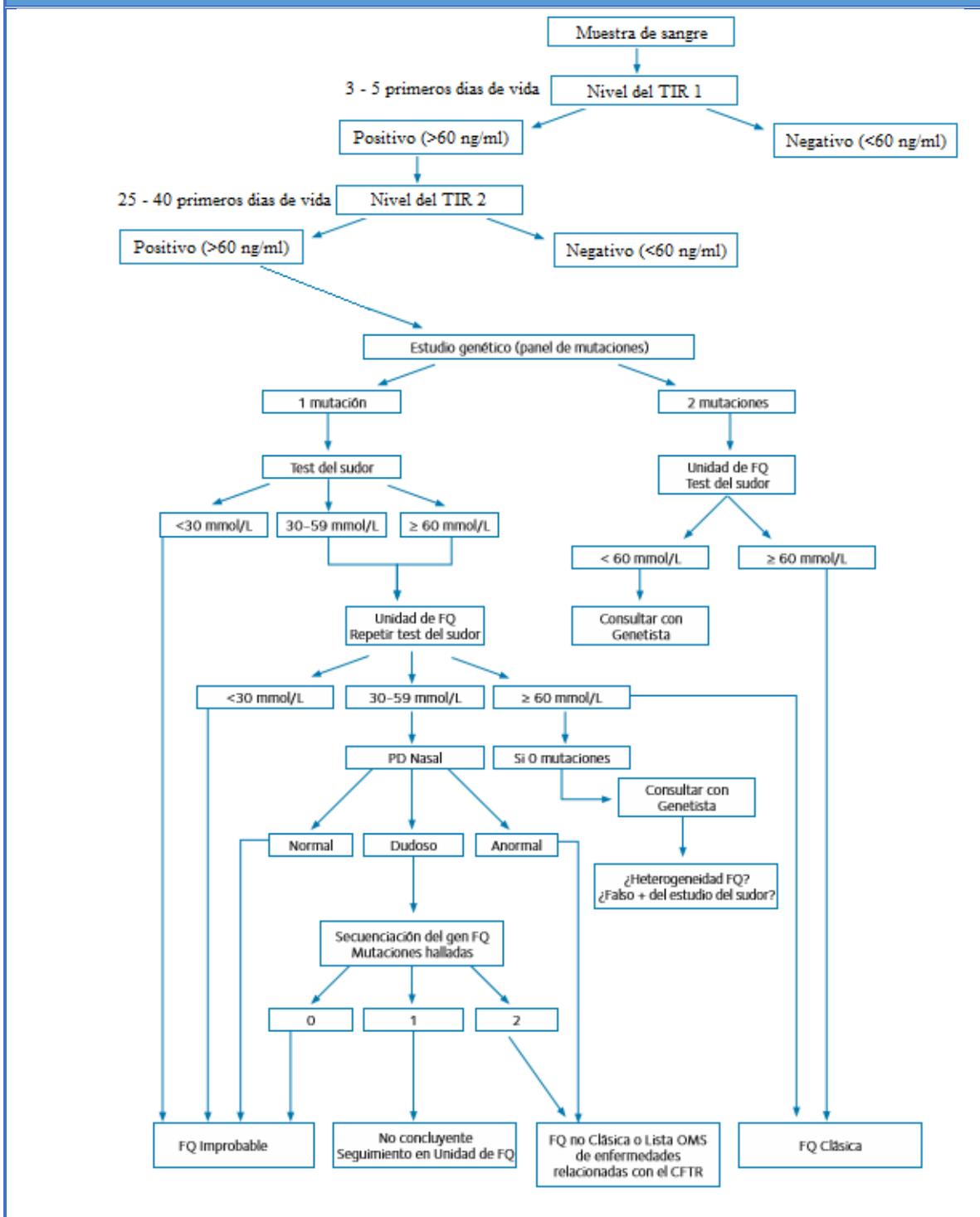
Por tanto, en el caso de sospecha clínica de FQ o la presencia de historia familiar de la enfermedad, tanto clásica como no clásica, se seguirá el siguiente procedimiento que parte del resultado obtenido en el test del sudor (Figura 2).

Figura 2: Diagnóstico de la Fibrosis Quística partiendo del test del sudor.



En cambio, en el caso del cribado neonatal de FQ en el que se valora el nivel sérico de tripsina inmunoreactiva (TIR) el procedimiento a seguir es el siguiente (Figura 3) (22).

Figura 3: Diagnóstico de la Fibrosis Quística partiendo del cribado neonatal.



Fuente: Modificado de Vázquez C, Baranda F. Diagnóstico. En: Salcedo A, Gartner S, Girón RM, García MD, editores. Tratado de Fibrosis Quística [Internet]. 1ª ed. Madrid: Justim; 2012 (22).

4.6. Tratamiento.

La Fibrosis Quística es una enfermedad multiorgánica progresiva de carácter crónico, por lo que precisa de un manejo multidisciplinar y ser tratada en unidades especializadas. Los tres pilares principales del tratamiento son la antibioterapia, la fisioterapia respiratoria y el tratamiento dietético.

❖ **Antibioterapia.**

En los afectados por esta enfermedad es preciso administrar altas dosis de antibiótico por la amplia distribución de la infección y la alta eliminación renal. En el caso de las exacerbaciones agudas, con la administración de antibióticos se busca volver a la situación basal de salud, eligiendo la vía de administración y la duración del tratamiento a seguir según la gravedad de la exacerbación.

- En el caso de exacerbaciones leves y moderadas, el tratamiento a seguir debería ser de 14 días empleando la vía oral. Los antibióticos más utilizados son Ciprofloxacino, Cotrimoxazol y Fosfomicina contra la *Pseudomona Aeruginosa* y Cefalosporinas contra la *Haemophilus Influenzae*.
- En el caso de las exacerbaciones graves, el tratamiento a seguir debería ser de ciclos de entre 14 y 21 días empleando uno o más antibióticos muy sensibles por vía intravenosa. En el caso de *Estafilococo Aureus* o *Haemophilus Influenzae* se emplean B-Lactámicos, en el *Estafilococo Aureus* Meticilín resistente se emplea Cotrimoxazol, Linezolid, Vancomicina o Teicoplanina y en exacerbaciones por *Pseudomona Aeruginosa* se emplean por lo menos 2 antibióticos, como primera opción, cefalosporina antipseudomonica (Ceftazidima) más un aminoglucósido.

Por otra parte, en las colonizaciones crónicas con aislamiento de un mismo germen y 6 meses de evolución, el objetivo, en el caso de la *Pseudomona Aeruginosa*, es disminuir la carga bacteriana, las exacerbaciones y el progresivo deterioro pulmonar que derivaría en insuficiencia respiratoria. Entre las opciones de tratamiento destacarían:

- Tratamiento supresivo mediante vía oral: los antibióticos a emplear de forma crónica con mejores resultados son los macrólidos, concretamente azitromicina en aquellos afectados con más de 6 años, logrando así un efecto inmunomodulador y no bactericida.
- Tratamiento mediante ciclos intravenosos: consiste en la administración intravenosa de ciclos de antibióticos periódicos, en aquellos pacientes con ausencia de exacerbaciones.
- Tratamiento crónico con antibióticos inhalados: es el tratamiento con el que se obtienen mejores resultados, lo que le convierte en el más empleado, en gran medida por las altas concentraciones locales que se alcanzan y por generar pocas resistencias.
- Aminoglucósidos: gentamicina con una dosis de 80/160 mg cada 12h, Tobramicina libre adecuada para vía aérea con dosis de 100/200 mg cada 12h, TOBI con una dosis de 300 mg cada 12h, siendo este último el más utilizado y que logra mayores resultados, pues mejora la función pulmonar y disminuye las hospitalizaciones así como los tratamientos intravenosos.
- Colistina: con una dosis de 1-2 x 10⁶ U cada 12h, existe evidencia sustancial de lograr beneficios, sin embargo se antepone el tratamiento con TOBI por sus mejores resultados (24, 25).

❖ **Fisioterapia respiratoria.**

Busca limpiar las vías respiratorias y drenar los acúmulos de secreciones viscosas y espesas, las cuales son contenedoras de altas concentraciones de bacterias y productos de las mismas.

La fisioterapia respiratoria se inicia nada más establecerse el diagnóstico, estableciéndose dos o más sesiones diarias según la gravedad y las complicaciones, separándolas un mínimo de 2 horas con las comidas. Las principales técnicas empleadas serían las siguientes:

- Técnicas que fomentan la eliminación de secreciones: para ello, se emplea la fisioterapia convencional que busca mejorar la eliminación de las secreciones, mediante drenaje postural, percusión, vibraciones, técnicas de espiración forzada y percusión.
 - Ciclo activo: conjunto de técnicas para fomentar la movilización de las secreciones, se inicia con respiración controlada, posteriormente, con ejercicios de expansión del tórax junto con vibraciones y finaliza con expiración forzada, logrando provocar tos productiva.
 - Drenaje autógeno: se basa en realizar una respiración controlada manteniendo constante la frecuencia, la profundidad y la localización de la respiración.
 - Terapia Vojta: consiste en la estimulación de la locomoción refleja con fines terapéuticos.
- Ayudas mecánicas para eliminar las secreciones:
 - Máscara de presión espiratoria positiva (PEP): se trata de una mascarilla con resistencia en la espiración, lo que favorece la eliminación de moco.
 - Dispositivos de presión espiratoria positiva oscilante: se tratan de aparatos que combinan tanto la PEP como la oscilación, generando vibraciones que separan las secreciones bronquiales en toda la vía aérea.
 - Compresión torácica de alta frecuencia: consiste en un chaleco, el cual, mediante una bomba que da lugar a un flujo de aire oscilatorio entre 5-20 Hz, genera una presión sobre el tórax.
 - Ventilador intrapulmonar percusivo: incluye la administración de un aerosol continuo junto con la percusión torácica interna a través de pequeños estallidos de aire a 200-300 ciclos por minuto.
- Ejercicio de reeducación respiratoria: busca mejorar la función del diafragma, para ello se trata de conseguir un patrón respiratorio con una menor frecuencia respiratoria y un elevado volumen corriente.
- Ejercicio de entrenamiento muscular: debido a la disnea, como resultado del deterioro pulmonar, los afectados de FQ reducen la práctica de la actividad física, lo que se traduce en pérdida muscular. Se ha demostrado que el ejercicio mejora la ventilación pulmonar, la disnea, la tolerancia al ejercicio, la ansiedad, la depresión e incrementa la sensación de bienestar y el rendimiento en el trabajo. Para que el entrenamiento sea beneficioso debería ser individualizado para cada paciente, no pudiendo exceder los 30 minutos diarios ni con una frecuencia superior a 4 veces por semana. Los deportes más recomendados serían: natación, ciclismo y correr al aire libre, por regla general, ejercicios que incluyan ejercicio aeróbico y de resistencia (2, 26).

❖ Tratamiento dietético.

Conservar un estado nutricional adecuado es esencial, pues constituye un factor clave en la supervivencia y la mejora de la calidad de vida, siendo necesario hacer hincapié en la necesidad de un balance de energía positivo en todo momento. Debido a la infección crónica con frecuentes exacerbaciones, la ingesta disminuida, el aumento del gasto y los factores genéticos, se produce un déficit energético que deriva en un deterioro progresivo del estado nutricional. Como consecuencia es necesaria una dieta con un alto contenido calórico, en torno al 120-150% de las calorías recomendadas para personas sanas de su misma edad, sexo y composición corporal.

Además, como resultado de la afectación pancreática y de la consiguiente insuficiencia pancreática, se produce una disminución en la secreción por parte del páncreas de: agua, bicarbonato, electrolitos y enzimas y, con ello, la consiguiente reducción en la absorción de proteínas, grasas y vitaminas liposolubles. Esta situación hace preciso la administración de enzimas pancreáticas como suplemento (lipasas, proteasas, amilasas) con lo que se busca

controlar los síntomas, disminuir la esteatorrea y conseguir una nutrición, un desarrollo y un crecimiento normal. Concretamente, se recomienda la administración de <10.000 unidades de lipasa Kg/día, individualizando la dosis según las características de cada paciente. Si la esteatorrea no disminuye también es preciso administrar vitaminas liposolubles, A (5.000-10.000 U/día), B (400-800 U/día) y E (50-200 U/día) (17, 25, 27).

❖ **Broncodilatadores.**

Se utilizan en pacientes con hiperreactividad bronquial, previamente a realizar la fisioterapia respiratoria para favorecer la expulsión del esputo, y previamente a la administración de antibióticos inhalados. Son válidos tanto anticolinérgicos como B-agonistas en la producción de broncodilatación, sin predominio de ninguno sobre otro.

❖ **Agentes capaces de alterar las propiedades del esputo.**

Los más empleados son los mucolíticos, el suero salino hipertónico y la DN-asa, siendo ésta última la más empleada. La desoxirribonucleasa recombinante humana tipo I disminuye la viscoelasticidad del esputo al hidrolizar el DNA extracelular. Se debe administrar posteriormente a la fisioterapia respiratoria y 30 minutos con anterioridad a los antibióticos inhalados. En segundo lugar, se utiliza el suero salino al 7% inhalado, ya que produce un ámbito hiperosmolar aumentando el líquido pericelular.

❖ **Antiinflamatorios.**

Los antiinflamatorios disminuyen el deterioro en la afectación pulmonar debido a la inflamación crónica de la vía aérea como resultado de la infección bacteriana. Por otra parte, los corticoides orales se usan en pautas cortas como tratamiento para la aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) y exacerbaciones agudas, aunque se emplean con poca frecuencia por sus efectos adversos. El ibuprofeno supone una alternativa a los corticoides, reduciendo la inflamación endobronquial principalmente en aquellos pacientes con afectación pulmonar leve (17).

❖ **Trasplante pulmonar.**

En la actualidad, una buena parte de los afectados de Fibrosis Quística fallecen en la segunda y tercera década de la vida como consecuencia de la avanzada afectación pulmonar; lo que convierte al trasplante pulmonar en la única opción posible.

La FQ presenta un importante componente infeccioso por lo que en el trasplante pulmonar es preciso trasplantar ambos pulmones, empleándose el procedimiento de trasplante bipulmonar secuencial.

El sistema inmunitario del trasplantado tiende a rechazar el pulmón por lo que es preciso un tratamiento inmunosupresor de por vida. Como consecuencia del mismo, el afectado estará en un estado de inmunosupresión, con lo que será más proclive a infecciones, la capacidad defensiva del organismo estará disminuida y precisará medidas adicionales de prevención de por vida.

En torno al 10% de los afectados de FQ precisarán un trasplante pulmonar. Actualmente, la supervivencia ronda el 74% y 52% en los 3 y 5 primeros años posteriores al trasplante respectivamente (2).

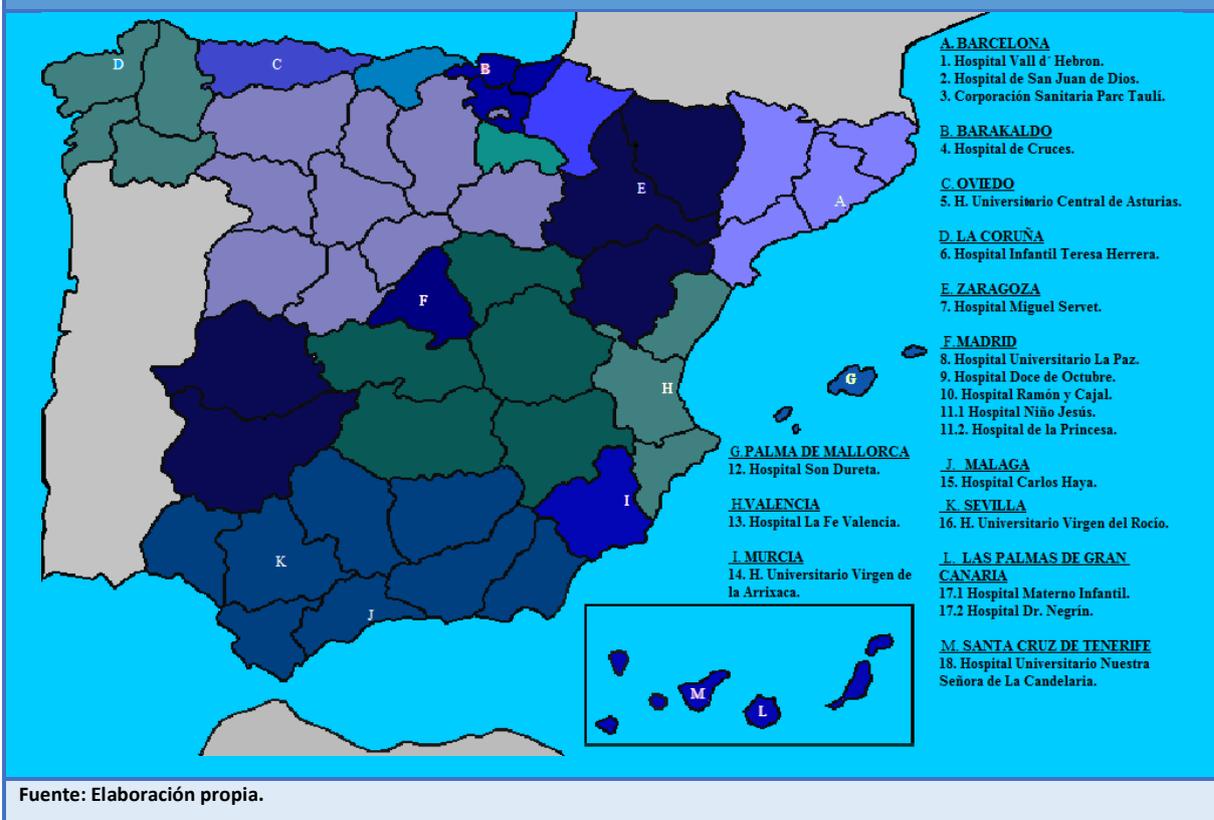
5. CAPÍTULO 3: ATENCIÓN AL PACIENTE CON FIBROSIS QUÍSTICA

5.1. Unidades de referencia de Fibrosis Quística.

La FQ es una enfermedad compleja por lo que precisa de una atención integral y multidisciplinar. Para que dicha atención sea de calidad y tanto, el tratamiento como la evolución del paciente sean las adecuadas, es necesario que la atención sanitaria se desarrolle en una Unidad de Referencia de Fibrosis Quística (URFQ). La atención ofrecida en este tipo de unidades será crucial para la mejora de la supervivencia y la calidad de vida de los afectados, como consecuencia de las revisiones frecuentes, el control exhaustivo de las posibles complicaciones y la aplicación del tratamiento, incluyendo las terapias más novedosas.

Para mejorar la atención, las unidades de FQ se dividen en una Unidad Pediátrica y una Unidad de Adultos, situándose la transición, de una a otra, entre los 16 y los 18 años de edad. En España, existen un total de 18 URFQ (Figura 4), existiendo dos casos en los que una misma URFQ presenta la unidad de pediatría y la de adultos ubicada en distintos hospitales, concretamente, en el caso de Madrid, la unidad de pediatría se encuentra en el Hospital Niño Jesús y la unidad de adultos en el Hospital de la Princesa, por otro lado, en el caso de Las Palmas de Gran Canaria, la unidad de pediatría se encuentra en el Hospital Materno Infantil y la unidad de adultos en el Hospital de Dr. Negrín. En Cantabria, al no existir una URFQ propia, la URFQ más próxima, concretamente, es la ubicada en el Hospital de Cruces, en Barakaldo (Vizcaya) (28, 29).

Figura 4: Unidades de referencia de Fibrosis Quística en España.



Cada URFQ está formada por un equipo multidisciplinar con médicos de distintos servicios del hospital (Pediatria, Gastroenterología, Neumología, Endocrinología,

Otorrinolaringología, Psiquiatría y Microbiología) y profesionales de Enfermería, Fisioterapeutas, Nutricionistas, Trabajadores Sociales y Psicólogos. Para ser acreditada como URFAQ, cada unidad debe atender, como mínimo, a 50 pacientes, bien adultos o pediátricos. Dicha URFAQ creada se encargará, además, de coordinar los Centros sanitarios que atiendan a menos de 50 pacientes dentro de su área de influencia, siendo la responsable final del pronóstico de los pacientes.

El organigrama de cada URFAQ, está compuesto por:

- ❖ **Coordinador - Enfermera especialista en FQ:** constituye el núcleo de la unidad y el miembro clave en la asistencia al enfermo. Sirve de nexo de unión entre los profesionales del servicio y el paciente y su familia. Debe estar comprometida con el cuidado e implicarse en el diagnóstico, el tratamiento, la transición de la atención pediátrica a la del adulto, en el trasplante pulmonar y en los cuidados paliativos. Además, se encarga de dar apoyo e informar acerca de la fertilidad, el embarazo, el seguimiento de diagnósticos secundarios a FQ y de coordinar la atención de los servicios extrahospitalarios y hospitalarios. Su objetivo principal es el bienestar y la satisfacción de los pacientes garantizando una atención óptima de las necesidades individuales de cada uno de ellos, para lo cual deberá ser, enfermera con formación específica en el campo de la FQ. Entre sus principales responsabilidades destacan:
 - Coordinar la labor entre los distintos profesionales de la unidad.
 - Proteger e interceder por cada paciente.
 - Mantenerse al día con respecto al tratamiento y los cuidados más novedosos, siempre estando basados en la mejor evidencia disponible.
 - Constituir una fuente de apoyo y consejo.
 - Participar en investigación y en la formación de otros profesionales.
 - Desarrollar la profesión.
 - Mantener una relación de cordialidad con pacientes y familia y constituir una fuente de información.

- ❖ **Director - Neumólogo:** se trata del principal responsable de la labor asistencial en la unidad, garantizando su calidad y la continuidad de la misma, desarrollando terapias fundamentadas en la mejor evidencia disponible y participando activamente en la investigación. Para ejercer como tal, deberá ser médico especialista en neumología, así como presentar formación específica en el ámbito de la FQ. Como neumólogo, se centrará en la patología respiratoria, monitorizando periódicamente la función pulmonar, tratando la infección respiratoria aguda y crónica, así como actuando ante las exacerbaciones y complicaciones que surjan. Además, participará en docencia con otros profesionales no formados en FQ tanto del ámbito hospitalario como de atención primaria y se implicará activamente en la investigación de esta enfermedad. Sin embargo, su labor principal no asistencial será la implantación de reuniones periódicas para evaluar la actividad de la unidad y evaluar la evolución de los pacientes de la misma.

- ❖ **Gastroenterólogo:** es el principal responsable del estado nutricional del paciente y se centrará en la patología digestiva. Se encargará de controlar el estado nutricional del paciente junto con el nutricionista, evitando conjuntamente, la malnutrición y el incumplimiento de la dieta, especialmente en situaciones de riesgo como la lactancia, la adolescencia, el embarazo, la diabetes y los desórdenes alimentarios. Además, controlará el hábito intestinal y la clínica digestiva de los pacientes, pautando, si es preciso, enzimas pancreáticas y suplementos vitamínicos y minerales. En aquellas situaciones en las que sea preciso, por la situación clínica del paciente, será el encargado de valorar la implantación de sonda de gastrostomía y yeyunostomía, así como pautar dietas especiales.

- ❖ **Fisioterapeuta:** se encarga de elaborar un tratamiento de fisioterapia individualizado para cada paciente, tomando en consideración el estadio de la enfermedad y aquellos factores físicos y psicológicos relevantes, tratando de lograr la máxima actividad física del paciente de forma independiente. El fisioterapeuta debe tratar de introducir la fisioterapia en la vida cotidiana de cada paciente para facilitar la cooperación y garantizar su cumplimiento diario, además de reducir la sintomatología de la enfermedad, mejorar la función pulmonar y movilizar y drenar las secreciones. Por otra parte, también enseñará a pacientes adultos, técnicas de fisioterapia que pueden realizar por sí mismo en su domicilio, con lo que ganan en autonomía.
- ❖ **Nutricionista de FQ:** se encarga de educar y aconsejar a los pacientes y sus familias respecto a una correcta nutrición en la FQ, así como de elaborar un plan nutricional individualizado en función de la edad del paciente, sus necesidades, su estado nutricional y su estado clínico. El plan nutricional siempre deberá estar fundamentado en la mejor evidencia disponible y siempre deberá buscar el desarrollo de una base de conocimientos en el paciente que garantice su futuro autocuidado. Además, tiene como labor asesorar intrahospitalariamente y de forma ambulatoria. Para ejercer en la unidad deberá ser nutricionista con formación específica en FQ.
- ❖ **Trabajador Social:** constituye el principal enlace entre el equipo multidisciplinar y la vida familiar. Realiza visitas a domicilio con lo que logra entender de forma integral la vida de los pacientes, algo esencial, pues al entender como la enfermedad afecta a los pacientes y sus familias en el día a día logra proporcionar servicios determinados en función de sus necesidades prácticas. Con su experiencia y su conocimiento de los servicios locales y prestaciones disponibles logran mejorar la calidad de vida de los pacientes. Además, constituyen un apoyo en los momentos difíciles de la enfermedad y alivian el aislamiento que se sufre con el deterioro progresivo de la salud. Para ejercer en la unidad no precisa de formación específica en FQ pero si tener conocimientos en la legislación que afecta a esta enfermedad, así como de su problemática social.
- ❖ **Psicólogo:** la naturaleza de la enfermedad y el tratamiento que precisa producen un gran impacto en la vida de los afectados haciéndoles más vulnerables psicológicamente, tanto en las situaciones corrientes de la vida como en los acontecimientos vitales extraordinarios. Además, debido al progresivo deterioro causado por la enfermedad esta situación se acentúa, por lo que un psicólogo es esencial para ayudar a los pacientes a gestionar estas situaciones de manera eficaz. Su labor se centra principalmente en ayudar a pacientes y familias a adaptarse en los momentos críticos de la enfermedad, así como a asesorar en el desarrollo de las habilidades necesarias para controlar situaciones de estrés y evitar conductas sobreprotectoras, siempre basándose en la mejor evidencia disponible (30).

La labor de la enfermera como miembro de un equipo multidisciplinar, estará orientada al diagnóstico y al tratamiento, así como a valorar física y emocionalmente al paciente y su familia y establecer un plan de cuidados individualizado, el cual debe estar orientado a aumentar la calidad de vida y controlar la sintomatología. En un paciente con FQ, tanto en su debut, como en las exacerbaciones de la enfermedad, la enfermera especialista debe identificar sus diagnósticos de enfermería mediante la taxonomía NANDA (31), establecer unas intervenciones a realizar mediante la taxonomía NIC (32) y plantearse unos objetivos mediante la taxonomía NOC (33), con lo que se busca lograr mejorar tanto las condiciones de vida del paciente como la evolución de la enfermedad, evitando así las complicaciones potenciales derivadas del empeoramiento del paciente.

Por tanto, la enfermera constituye una pieza fundamental en la atención sanitaria del paciente con FQ, tomando parte en la detección precoz, anamnesis, tratamiento y promoción

de hábitos de vida saludables; en definitiva, constituye un apoyo y una ayuda durante todo el proceso de la enfermedad (34).

5.2. Control y seguimiento de la Fibrosis Quística.

La FQ es una enfermedad de carácter crónico que requiere tratamiento continuo a lo largo de la vida, siendo precisas evaluaciones clínicas periódicas en función de la gravedad de cada paciente.

Los pacientes deben acudir a consulta del médico y de la enfermera cada 1-3 meses, sin embargo, en casos recién diagnosticados o de gravedad, deben acudir con mayor frecuencia, preferiblemente cada mes, y en aquellos con manifestaciones leves cada 6 meses. En la consulta se realiza una entrevista acerca de las manifestaciones de la enfermedad, una exploración física completa y aquellas pruebas complementarias que fueran precisas (Figura 5), además de revisar el tratamiento prescrito y la adherencia al mismo, realizando aquellos cambios que fueran oportunos. Las consultas periódicas son esenciales para el control de la enfermedad, pues permiten comparar su estado de salud con la normalidad y así, detectar los cambios en su progresión y realizar intervenciones que incidan sobre ellos. También se realizará una vez al año una exploración más completa incluyendo una revisión oftálmica y una audiometría.

Figura 5: Frecuencia de las pruebas complementarias en pacientes estables.

Aparato respiratorio	
Espujo/frotis faríngeo	En cada visita
Espirometría	En cada visita
Pletismografía	Anual
F. pulmonar completa	Según gravedad del paciente
Radiografía de tórax	Cada 4 años
TCAR torácica	Cada 4 años
Pulsioximetría nocturna	Si FEV ₁ ≤ 50%
Aparato digestivo/nutrición	
Hemograma	6-12 meses
Bioquímica sanguínea	6-12 meses
Tiempo coagulación	6-12 meses
Vitaminas liposolubles	6-12 meses
Ca, Fe, Zn, Mg	6-12 meses
Van de Kamer (IP)	6-12 meses
Elastasa (SP)	anual
Análisis de orina	anual
Ecografía abdominal	cada 1-2 años
Otras determinaciones	
Curva de glucemia >10 años	Cada 2 años
Curva de glucemia >16 años	Cada año
Densitometría >12 años	Cada 2-3 años

Fuente: García G, Martínez MT. Protocolo de control y seguimiento. En: Salcedo A, Gartner S, Girón RM, García MD, editores. Tratado de Fibrosis Quística [Internet]. 1ª ed. Madrid: Justim; 2012 (35).

Para la valoración de los pacientes se utilizan cuestionarios específicos, con los que se evalúa la salud de los pacientes y su calidad de vida, un ejemplo sería el Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (cFQ-R). Además, existen sistemas de puntuación para medir cuantitativamente el estado físico del enfermo y poder clasificarlos según su grado de

gravedad, destacando el Schwachman-Kulczycki modificado por Doershuk, principalmente orientado a pediatría (Figura 6).

Figura 6: Sistema de puntuación Schwachman-Kulczycki modificado por Doershuk.

Grado	Ptos	Actividad general	Exploración física	Crecimiento y nutrición	Radiología tórax
EXCELENTE (86-100)	25	Normal Tolerancia al ejercicio normal Desarrollo motor normal Personalidad normal Asistencia al colegio normal	No tose Pulso y respiración normales No enfisema Auscultación normal No cargado de hombros No acropaquias	Peso y talla >P25 Masa muscular y tono normales Grasa subcutánea normal Buen apetito Heces normales o casi normales Maduración sexual normal	No enfisema No aumento de trama broncovascular No infiltrados o atelectasias
BUENO (71-85)	20	Ligera limitación a la actividad física intensa Cansancio al final del día o tras ejercicio prolongado Menos activo Rango bajo de la normalidad del desarrollo motor Ocasionalmente irritable o pasivo Aceptable escolarización	Tos débil ocasional Carraspera Pulso y respiraciones normales Respiración ruda; roncus localizados o espiración alargada ocasional No cargado de hombros Acropaquias +	Talla y peso >P10 Masa muscular y tono normales Disminución ligera de grasa subcutánea Apetito normal Heces más frecuentes y ligeramente anormales Retraso leve de maduración sexual	Minimo enfisema Ligero aumento de trama broncovascular No infiltrados ni atelectasias
LEVE (56-70)	15	Se cansa tras el ejercicio Descansa durante el día Moderadamente inactivo Ligero retraso motor Pasivo o irritable Escasa asistencia al colegio	Tos crónica leve no repetitiva al levantarse, después del ejercicio o con el llanto u ocasionalmente durante el día No tos nocturna Pulso y respiraciones ligeramente aumentados Aumento diámetro A P de tórax Estertores gruesos localizados. Roncus o sibilancias ocasionales Moderadamente cargado de hombros Acropaquias + / + +	Talla y peso >P3 Peso menor que talla Tono y masa muscular algo disminuidos Disminución de grasa subcutánea. Abdomen ligeramente distendido Falta de apetito Heces anormales pero formadas. Maduración sexual retrasada	Enfisema moderado Aumento diámetro anteroposterior Pulmón más radioluciente Diafragmas moderadamente deprimidos Aumento de trama broncovascular Atelectasias localizadas o parcheadas Infiltrados transitorios ocasionales
MODERADO (41-55)	10	Actividad física y tolerancia a ejercicio limitadas Disnea tras ejercicio Moderado retraso motor Perezoso, apático Quisquilloso, irritable Pobre escolarización Profesor particular	Tos crónica frecuente, repetitiva, productiva y rara vez paroxística Pulso y respiraciones moderadamente elevados Enfisema moderado grave Deformación torácica Estertores, roncus o sibilancias usualmente presentes y a menudo generalizados Cargado de hombros y cabeza adelantada Acropaquias + + / + + +	Talla y peso <P3 Peso menor que talla Masa muscular y tono escasos Marcada disminución de grasa subcutánea Distensión abdominal moderada Poco apetito Heces poco formadas, voluminosas, grasas y malolientes Fallo de maduración sexual sin brote de crecimiento puberal	Enfisema marcado Acentuado aumento diámetro anteroposterior Marcada depresión diafragmática. Silueta cardíaca pequeña Áreas generalizadas de atelectasia Ocasionalmente atelectasias segmentarias o lobares a menudo transitorias Foco de infiltrado persistente Quistes localizados Marcado aumento trama broncovascular
GRAVE (< 41)	5	Limitación grave de la actividad Disnea y ortopnea Inactivo y confinado en cama o silla Retraso motor grave Apático o irritable No puede ir al colegio	Tos grave paroxística, frecuente y productiva; a menudo emetizante y hemoptoica Tos nocturna Taquipnea y taquicardia Tórax rígido. Enfisema grave Estertores finos generalizados, roncus, sibilancias y espiración audible Inadecuada actitud postural Acropaquias + + + / + + + + A menudo cianosis	Malnutrición y talla baja Muscultura escasa, debilidad muscular, abdomen abultado Ausencia de grasa subcutánea No crece y a menudo pierde peso Heces voluminosas, frecuentes, malolientes y grasas Abdomen distendido A menudo prolapso rectal	Cambios extensos Enfisema grave Atelectasias, infiltrados y quistes generalizados Bronquiectasias, abscesos Atelectasia lobar persistente

Fuente: García G, Martínez MT. Protocolo de control y seguimiento. En: Salcedo A, Gartner S, Girón RM, García MD, editores. Tratado de Fibrosis Quística [Internet]. 1ª ed. Madrid: Justim; 2012 (35).

También es importante destacar los principales puntos a tener cuenta tanto en la entrevista como en la exploración física, diferenciando por aparatos:

- ❖ **Aparato digestivo y estado nutricional:** se valorará el estado nutricional completo del paciente mínimo una vez al año, incluyendo cambios en el apetito, enzimas pancreáticas (dosis, horario, etc.), suplementos nutricionales, contenido graso de la dieta y comida entre horas. Se valorarán los síntomas digestivos existentes que hayan surgido desde la última consulta, destacando náuseas, vómitos, saciedad, dolor y hemorragias digestivas, junto con el ritmo intestinal, el aspecto de las deposiciones y se determinarán las grasas en las heces para vigilar la esteatorrea. Además, se revisará el tratamiento habitual (dosis, administración, frecuencia y orden de administración), así como una serie de parámetros, peso, talla, Índice de masa corporal (IMC), perímetro cefálico en los lactantes, medidas antropométricas completas y velocidad de crecimiento en los niños, por lo menos una vez al año, y la aparición de caracteres sexuales secundarios y su desarrollo según los criterios de Tanner y Whitehouse en mayores de 10 años. En lo referente a la exploración física del abdomen, ésta deberá ser completa, y se valorará tamaño y consistencia de hígado, bazo y otras masas, así como presencia de distensión abdominal y ruidos intestinales, en caso de antecedentes rectales de prolapso, sangrado o dolor, también se valorará.
- ❖ **Aparato respiratorio:** se valorarán los signos y síntomas respiratorios aparecidos desde la última consulta, destacando tos (características, frecuencia, horario, intensidad, etc.), expectoración (cantidad, color, fluidez, existencia de sangre, etc.), disnea y dolor pleurítico, así como el número de exacerbaciones sufridas y sus posibles precipitantes y agravantes. También es necesario valorar la aparición de sintomatología en las vías altas (congestión nasal, rinorrea o dolor) y la tolerancia al ejercicio, pues una disminución de la misma es indicativo de peor función respiratoria. Además, se revisará la medicación habitual (vía de administración, frecuencia y orden de administración), sus efectos adversos, así como la adherencia al tratamiento. También se deberán tener especial atención con las complicaciones respiratorias, vigilando su aparición, especialmente las sibilancias, la aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA), las atelectasias, el neumotórax y la hemoptisis. La fisioterapia merece una especial vigilancia siendo el paciente valorado periódicamente, tanto el tratamiento prescrito, como la adherencia al mismo, como los autocuidados desarrollados y el uso de dispositivos. Por último, se tomarán las constantes vitales (frecuencia respiratoria y cardíaca, tensión arterial, temperatura y saturación de oxígeno) y se realizará la exploración física de la pared torácica (diámetro antero-posterior, simetría del tórax y el uso de la musculatura accesoria de la respiración) y de las extremidades (acropaquias, artropatía, cianosis o disminución de la fuerza).
- ❖ **Resto de órganos:** en cada consulta se debe valorar la presencia de signos de diabetes (bajada de peso, polifagia, poliuria y polidipsia), especialmente en adolescentes y adultos jóvenes. Además, en mujeres se determina su primera menstruación, las características de la misma y de sus ciclos, para determinar posibles alteraciones futuras.

Además, el psicólogo realizará, como mínimo una valoración completa cada año, buscando alteraciones en la estructura familiar, problemas a nivel escolar o el trabajo o problemas emocionales o en la pareja. También ayudará en la aceptación de la enfermedad, detectando problemas de afrontamiento, así como cualquiera que surja como consecuencia de la enfermedad y su tratamiento.

El control de enfermedad y la monitorización del paciente son clave para lograr una buena evolución y una mejor calidad de vida, y es necesario que sea meticulosa, desarrollándose protocolos realistas y acordados entre todos los profesionales del equipo multidisciplinar, dejando siempre cierta flexibilidad para cada individuo y sus necesidades (35).

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Puente A, Barahona M, Fernández M. Las enfermedades raras: naturaleza, características e intervención biopsicosocial. *Portularia* [Internet]. 2011 [Consultado 27 Enero 2016]; 11(1): 11-23. Disponible en: <http://rabida.uhu.es/dspace/handle/10272/4925>
2. Federación Española de Fibrosis Quística. Libro blanco de atención a la Fibrosis Quística [Internet]. 1ª ed. Valencia: Federación Española de Fibrosis Quística; 2002 [Consultado 30 Enero 2016]. Disponible en: <http://www.fibrosisquistica.org/images/recursos/31.pdf>
3. Campillo C, Peiró S. Enfermedades raras, medicamentos huérfanos: el valor de la orfandad. *GCS* [Internet]. 2009 [Consultado 25 Enero 2016]; 11(4): 119-126. Disponible en: <http://www.iiss.es/gcs/gestion42.pdf>
4. FEDER, Federación Española de Enfermedades Raras [Internet]. Madrid: Federación Española de Enfermedades Raras; 2016 [Consultado 2 Febrero 2016]. Las Enfermedades Raras en cifras. Disponible en: <http://www.enfermedades-raras.org/index.php/enfermedades-raras/enfermedades-raras-en-cifras>
5. López J, Linertová R, Serrano P, Hens M, Posada M, Oliva J. Los costes socioeconómicos y la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con enfermedades raras en España [Internet]. Madrid: Instituto de mayores y servicios sociales; 2012 [Consultado 5 Febrero 2016]. Disponible en: http://www.imserso.es/InterPresent2/groups/imserso/documents/binario/010_167idi.pdf
6. Comisión Europea. Las enfermedades raras: un reto para Europa [Internet]. Bruselas: Comisión Europea; 2008 [Consultado 5 Febrero 2016]. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/docs/rare_com_es.pdf
7. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud 2014 [Internet]. Madrid: Gobierno de España; 2013 [Consultado 6 Febrero 2016]. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/Estrategia_Enfermedades_Raras_SNS_2014.pdf
8. FEDER, Federación Española de Enfermedades raras [Internet]. Madrid: Federación Española de Enfermedades Raras; 2016 [Consultado 10 Febrero 2016]. Patología: Fibrosis Quística. Disponible en: http://www.enfermedades-raras.org/index.php?option=com_content&view=article&id=3100&idpat=634
9. Bousoño C, Pérez J. Fibrosis Quística: del ayer al hoy. En: Salcedo A, Gartner S, Girón RM, García MD, editores. Tratado de Fibrosis Quística [Internet]. 1ª ed. Madrid: Justim; 2012 [Consultado 18 Febrero 2016]. p. 17-27. Disponible en: http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/tratado_fibro_quistica.pdf
10. Morales P, Sánchez E. Identificación, estructura y expresión del Gen CFTR. En: Salcedo A, Gartner S, Girón RM, García MD, editores. Tratado de Fibrosis Quística [Internet]. 1ª ed. Madrid: Justim; 2012 [Consultado 17 Febrero 2016]. p. 29-40. Disponible en: http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/tratado_fibro_quistica.pdf
11. FQ, Fibrosis Quística [Internet]. Valencia: Federación Española de Fibrosis Quística; 2016 [Consultado 19 Febrero 2016]. Fibrosis Quística. Disponible en: <http://www.fibrosisquistica.org/index.php?pagina=fibrosi>

12. INSERM. Prevalencia de las Enfermedades Raras: Datos bibliográficos [Internet]. Paris: Instituto Francés de Salud e Investigación Médica; 2016 [Consultado 23 Febrero 2016]. Disponible en: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/ES/Prevalencia_de_las_enfermedades_raras_por_prevalencia_decreciente_o_casos.pdf
13. Orpha.net, Portal de información de enfermedades raras y medicamentos huérfanos [Internet]. Paris: Instituto Francés de Salud e Investigación Médica; 2016 [Consultado 28 Febrero 2016]. Fibrosis Quística. Disponible en: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=49&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Fibrosis_quistica
14. Cuppens H. Mutaciones en la Fibrosis Quística. En: Salcedo A, Gartner S, Girón RM, García MD, editores. Tratado de Fibrosis Quística [Internet]. 1ª ed. Madrid: Justim; 2012 [Consultado 1 Marzo 2016]. p. 49-62. Disponible en: http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/tratado_fibro_quistica.pdf
15. Cystic Fibrosis Mutation Database [Internet]. Toronto: Cystic Fibrosis Centre at the Hospital for Sick Children; 2016 [Consultado 2 Marzo 2016]. CFMDB Statistics. Disponible en: <http://www.genet.sickkids.on.ca/StatisticsPage.html>
16. Mata FA. Fibrosis Quística del adulto. Correlación genotipo-fenotipo pulmonar [Tesis Doctoral]. Barcelona: Departamento de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona; 2006 [Consultado 7 Marzo 2016]. Disponible en: <http://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/4497/fama1de1.pdf?sequence=1>
17. Escobar H, Sojo A, Gil D, Nadal JM. Fibrosis Quística. En: Junta Directiva de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, coordinadora. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica [Internet]. 2ª ed. Madrid: Ergon; 2010 [Consultado 11 Marzo 2016]. p. 77-84. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/fquistica.pdf>
18. Calderón GM, Jiménez F, Losada A. Screening neonatal. En: Junta Directiva de la Sociedad Española de Neonatología, coordinadora. Protocolos de Neonatología [Internet]. 2ª ed. Madrid: Asociación Española de Pediatría; 2008 [Consultado 18 Marzo 2016]. p. 425-433. Disponible en: <http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/44.pdf>
19. Consejería de Sanidad y Servicios Sociales. Programa de cribado neonatal de la Fibrosis Quística en Cantabria [Internet]. Santander: Gobierno de Cantabria; 2011 [Consultado 19 Marzo 2016]. Disponible en: <http://www.saludcantabria.es/uploads/PROGRAMA%20CRIBADO%20NEONATAL%20DE%20LA%20FIBROSIS%20QUISTICA.pdf>
20. Consejo asesor de cribado neonatal de enfermedades congénitas de la Comunidad Autónoma del País Vasco. Protocolo de cribado neonatal de la Fibrosis Quística. Vitoria: Gobierno del País Vasco; 2009 [Consultado 25 Marzo 2016]. Disponible en: http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/programa_cribado_neonatal/es_cribado/adjuntos/protocolo_fibrosis_quistica.pdf
21. Hernández G. Cribado neonatal de fibrosis quística. An Pediatr Contin [Internet]. 2014 [Consultado 25 Marzo 2016]; 12(1):34-38. Disponible en: http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet? f=10&pidet_articulo=90274221&pidet_usuario=0&pcontactid=&pidet_revista=51&ty=72&accion=L&origen=apcontinuada&web=www.apcontinuada.com&lan=es&fichero=51v12n01a90274221pdf001.pdf

22. Vázquez C, Baranda F. Diagnóstico. En: Salcedo A, Gartner S, Girón RM, García MD, editores. Tratado de Fibrosis Quística [Internet]. 1ª ed. Madrid: Justim; 2012 [Consultado 29 Marzo 2016]. p. 109-124. Disponible en:
http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/tratado_fibro_quistica.pdf
23. Barrio M, García G, Gartner S. Protocolo de diagnóstico y seguimiento de los pacientes con Fibrosis Quística. An Pediatr [Internet]. 2009 [Consultado 1 Abril 2016]; 71 (2): 250-264. Disponible en: <http://www.sefq.es/ProtocSENP09.pdf>
24. Vaquero JM. Terapia respiratoria de la Fibrosis Quística. Rev Esp Patol Torac [Internet] 2005 [Consultado 5 Abril 2016]; 17(1): 43-60. Disponible en:
<http://www.neumosur.net/files/NS2005.17.1.A03.pdf>
25. Federación Española de Fibrosis Quística. Los tres pilares del tratamiento en Fibrosis Quística [Internet]. 1ª ed. Valencia: Federación Española de Fibrosis Quística; 2007 [Consultado 7 Abril 2016]. Disponible en: <http://www.fibrosisquistica.org/images/recursos/31.pdf>
26. De Carlos E, Pérez M. Rehabilitación respiratoria y ejercicio físico. En: Salcedo A, Gartner S, Girón RM, García MD, editores. Tratado de Fibrosis Quística [Internet]. 1ª ed. Madrid: Justim; 2012 [Consultado 12 Marzo 2016]. p. 285-302. Disponible en:
http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/tratado_fibro_quistica.pdf
27. López P, Martínez A. Nutrición en el enfermo con fibrosis quística. Nutr Clín Diet Hosp [Internet]. 2010 [Consultado 13 Abril 2016]; 30 (2): 13-19. Disponible en:
http://www.nutricion.org/publicaciones/revista_2010_02/Nutricion%20fibrosis%20quistica.pdf
28. Kerem, E, Conway S, Elborn S, Heijerman H. Standards of care for patients with Cystic fibrosis: a European consensus. J Cyst Fibros [Internet]. 2005 [Consultado 15 Abril 2016]; 4 (1): 7-26. Disponible en: [http://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993\(04\)00213-9/pdf](http://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993(04)00213-9/pdf)
29. Sociedad Española de Fibrosis Quística [Internet]. Madrid: Sociedad Española de Fibrosis Quística; 2016 [Consultado 19 Abril 2016]. Unidades de FQ. Disponible en:
<http://www.sefq.es/UnidadesFQ.html>
30. Salcedo A, Sequeiros A. Organización y funcionamiento de las unidades de Fibrosis Quística multidisciplinares. En: Salcedo A, Gartner S, Girón RM, García MD, editores. Tratado de Fibrosis Quística [Internet]. 1ª ed. Madrid: Justim; 2012 [Consultado 19 Abril 2016]. p. 493-502. Disponible en:
http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/tratado_fibro_quistica.pdf
31. Herman TH. NANDA, diagnósticos enfermeros. Definiciones y clasificación 2015-2017. 1ª ed. Barcelona: Elsevier; 2015.
32. Bulechek GM, Butcher HK, Dochterman JM, Wagner C. Clasificación de Intervenciones de Enfermería (NIC). 6ª ed. Barcelona: Elsevier; 2013.
33. Moorhead S, Johnson M, Maas M, Swanson E. Clasificación de Resultados de Enfermería (NOC). 5ª ed. Barcelona: Elsevier; 2013.
34. Illan CR, Álvarez M, Martínez M, Pina LM, Guillen F, Bernal M et al. Cuidados de enfermería y orientación en niños y adolescentes con fibrosis quística: una revisión bibliográfica. Enferm Docente [Internet]. 2014 [Consultado 22 Abril de 2016]; 1 (102): 67-74. Disponible en:
<http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/huvvsites/default/files/revistas/ED-102-15.pdf>

35. García G, Martínez MT. Protocolo de control y seguimiento. En: Salcedo A, Gartner S, Girón RM, García MD, editores. Tratado de Fibrosis Quística [Internet]. 1ª ed. Madrid: Justim; 2012 [Consultado 25 Abril de 2016]. p. 139-147. Disponible en:
http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/tratado_fibro_quistica.pdf