

ADOLESCENTE CON FIBROSIS QUÍSTICA Y SOBREENFECCIÓN RESPIRATORIA

Dra. Cecilia Martínez Costa. Sección de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Hospital Clínico Universitario de Valencia.

1. Presentación del caso

Adolescente varón de 14 años en seguimiento en la Sección de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica por fibrosis quística. Buen desarrollo, se encuentra asintomático, salvo algo de mucosidad y astenia ocasional. En general, buen apetito y come de todo, variado. No dolor abdominal. Deposiciones normales (1 al día). Controles de función pulmonar dentro de la normalidad, con última medición de FEV1 de 92%.

En último cultivo bacteriológico de esputo se detecta *Pseudomonas aeruginosa mucoide*, coincidiendo con aumento de mucosidad y tos de características productivas.

• Antecedentes personales

Fibrosis quística heterocigota (DF508del/N1303K), diagnosticada a los 3 meses de vida. Controlado en las secciones de Neumología Pediátrica y de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Insuficiencia pancreática exocrina (IPE) detectada a los 8 meses de vida, en tratamiento sustitutivo con enzimas pancreáticas.

- No alergias medicamentosas conocidas. Alergia a los ácaros, en tratamiento con inmunoterapia.
- Vacunación completa según calendario.
- Varios ingresos por cuadros broncoobstructivos.

• Antecedentes familiares

- Madre sana, portadora de la mutación N1303K.
- Padre sano, portador de la mutación DF508del.
- Hermano de 11 años con dermatitis atópica, no portador de ninguna mutación.

• Exploración clínica:

Antropometría:

Peso: 52,5 kg

Talla: 170 cm (percentil 59, z score 0,23)

IMC: 18,2 (percentil 27, z score -0,63)

Tanner: G4P4

Constantes: SatO₂ 97% FC 83 lpm FR 32 rpm

Buen aspecto general. Coloración e hidratación cutáneo-mucosa normales. Buen estado de nutrición. No exantemas, ni petequias. No signos de distrés respiratorio. No acropaquias. Auscultación cardio-pulmonar: disminución de la entrada de aire leve en base derecha, con algún subcrepitante aislado. Tonos cardíacos rítmicos, sin soplos. Abdomen normal. Resto de exploración normal.

• Exploraciones complementarias:

- *Ecografía abdominal*: Hígado homogéneo sin lesiones focales ni dilatación de la vía biliar. Colelitiasis ya conocida. Páncreas discretamente disminuido de tamaño similar a estudios previos. Bazo y ambos riñones con características normales. No se aprecian cambios patológicos en asas de delgado ni colon visualizado.
- *Hemograma y función hepática*, normales. Bioquímica nutricional (albúmina, prealbúmina, zinc, metabolismo del hierro y calcio-fosfórico), normales.
- *Niveles de vitaminas*: Vitamina D: 33 ng/mL (normal); Vitamina A: 39 µg/dL (en rango inferior de normalidad); Vitamina E: 8 µg/mL (en rango de normalidad); Beta-carotenos: 45 µg/dL (en límite inferior de normalidad).
- *Test de Van de Kamer*: 8,1 g/día de grasa en heces.
- *Densitometría ósea*: normal para la edad.
- *Cultivo esputo*: *Pseudomonas aeruginosa mucoide*.

2. Diagnóstico

- Fibrosis quística
- Infección por *Pseudomonas aeruginosa mucoide*
- Insuficiencia pancreática exocrina
- Alergia a ácaros
- Hiperreactividad bronquial

3. Tratamiento

Tratamiento habitual pautado por la sección de Gastroenterología y Nutrición:

- Kreon® (enzimas pancreáticas) 10.000: 10-15 cápsulas al día repartidas en las diferentes comidas (suponen 2.900 U lipasa/kg/día).
- DKX® (suplemento de vitaminas liposolubles): 2 cápsulas al día.
- Vitamina D₃ (para complementar DKX) 400 UI/día.
- Ácido ursodesoxicólico: 600 mg al día
- Ácido docosahexaenoico (DHA-Basic®): 10 ml/día (0,19 ml/kg/día)
- Omeprazol: 20 mg/día.
- Recomendaciones dietéticas.

A lo que se añade:

-Ciprofloxacino: 750 mg cada 12 h, durante 21 días

-Vivomixx®: un sobre al día durante 1 mes

4. Evolución

Dado que en cultivo bacteriológico de esputo se detecta *Pseudomona aeruginosa mucroide*, se pauta tratamiento con un ciclo de ciprofloxacino oral 750 mg cada 12h durante 21 días. Se asocia al tratamiento antibiótico Vivomixx® un sobre al día, separado 2-3 horas de la ingesta del antibiótico. Buena tolerancia del tratamiento, manteniéndose el probiótico hasta 15 días después de finalizar el tratamiento antibiótico sin observar efectos adversos. El cultivo de esputo posterior tras un mes de finalizar el tratamiento muestra flora habitual.

5. Resultado y discusión

La fibrosis quística (FQ) es la enfermedad hereditaria autosómica recesiva grave más frecuente en la población blanca, con una incidencia estimada de 1/2500-4500 recién nacidos vivos. Se produce por una mutación en el gen CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance*) del cromosoma 7, que codifica una proteína que constituye un canal de iones cloruro de las células epiteliales exocrinas. Los enfermos producen un moco espeso y viscoso que obstruye los conductos del órgano donde se localiza. Aunque la enfermedad afecta a la mayoría de los órganos, el páncreas y los pulmones son los más dañados, siendo la IPE y la enfermedad pulmonar las que determinan la gravedad del proceso, así como su pronóstico y mortalidad.

En los últimos años, los avances en el tratamiento médico han hecho que mejore significativamente el pronóstico, aumentando de forma notable la esperanza de vida de estos pacientes. Uno de los aspectos del tratamiento de esta enfermedad es la antibioterapia precoz ante las infecciones respiratorias, con cultivos periódicos de esputo.

Cada vez existe más convencimiento del importante papel que desempeña la microbiota del tracto gastrointestinal en la salud y en la nutrición. Las bacterias que habitan en el tracto gastrointestinal colaboran en múltiples funciones beneficiosas para el huésped: completan la digestión mediante procesos fermentativos, protegen frente a bacterias patógenas y estimulan el desarrollo del sistema inmune. El empleo de antibióticos puede producir una disbiosis, rompiendo el equilibrio existente entre bacterias patógenas y beneficiosas.

La diarrea asociada a antibióticos (DAA) puede definirse como aquella que aparece desde el inicio del tratamiento antibiótico hasta 3-8 semanas después, siendo inexplicable por otra causa. **Los probióticos han sido ampliamente estudiados para prevenir el desarrollo de DAA. Se trata de bacterias no patógenas que pueden prevenir el desarrollo de DAA mediante la normalización de la disbiosis producida por los antibióticos y mediante una inhibición competitiva de los patógenos.**

Los probióticos ejercen su actividad terapéutica a través de la regulación inmunitaria de la mucosa intestinal, la estimulación de las funciones de la barrera epitelial y mediante procesos antibacterianos directos, como la secreción de sustancias bactericidas o la exclusión competitiva, siendo sus mecanismos de acción no del todo conocidos y dependientes de factores externos como el entorno microbiológico. Para que sean efectivos, es importante que se pauten al inicio del tratamiento antibiótico y separados de la ingesta del antibiótico por lo menos 2-3 horas, como en el caso que presentamos.

Existen diferentes revisiones sistemáticas y metaanálisis que muestran la eficacia de los probióticos asociados al antibiótico en reducir el riesgo de DAA.

Goldenberg et al, en una reciente revisión de la Cochrane del año 2015, revisan 23 estudios controlados aleatorizados (ECA) en niños recibiendo antibióticos que comparan tratamiento con probióticos frente a no tratamiento o placebo (N= 3938, edad: 1 mes-18 años), encontrando una incidencia de DAA del 8% en el grupo tratado con probióticos, comparado con un 19% en el grupo control (RR 0,46; IC 95% 0,35-0,61), con un número necesario para tratar (NNT) de 10. No encuentran efectos adversos importantes asociados al tratamiento en niños sanos, pero sí se observan efectos adversos graves en niños inmunocomprometidos o con factores de riesgo, como portadores de catéteres venosos centrales o con desórdenes asociados con translocación bacteriana o fúngica. Por tanto, hasta que existan más estudios en este sentido, los probióticos deben ser evitados en población pediátrica con estos factores de riesgo.

Szajewska y colaboradores, en el año 2016, realizan una revisión sistemática que incluye 21 ECA (N= 3255 niños). Los principales resultados que encuentran es que los probióticos, comparados con placebo o con no intervención, reducen el riesgo de DAA en 52% (21,2% frente a 9,1% respectivamente; (RR: 0,48; ic 95%: 0,37-0,61). Este grupo de trabajo recomienda los siguientes probióticos para la prevención de la DAA: *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Saccharomyces boulardii*; y para la prevención de la diarrea por *Clostridium difficile*, el *Saccharomyces boulardii*.

Además de la prevención de la DAA, el caso que presentamos se trata de un paciente con FQ, por lo que los probióticos aportarían otros beneficios por sus propiedades inmunomoduladoras, antiinflamatorias y por su potencial efecto contra la translocación bacteriana y la disminución de la permeabilidad intestinal. Sin embargo, existen escasos estudios al respecto y con poco número de pacientes. En este sentido, Bruzese y colaboradores en el año 2004 realiza un estudio prospectivo controlado en 30 pacientes con FQ, en los que se observa una elevada prevalencia de inflamación intestinal (valorada mediante cifras de calprotectina fecal y óxido nítrico rectal). Observan mejoría de los marcadores inflamatorios en el grupo de 10 pacientes que reciben tratamiento con probióticos (LGG, 5 x 109 administrados durante 4 semanas). El mismo autor en el año 2007 publica otro estudio prospectivo, aleatorizado y cruzado, en el que dos grupos de 19

pacientes con FQ reciben tratamiento con LGG durante 6 meses, en tiempos diferentes. Observan que durante el tiempo de tratamiento con probióticos hay una disminución de la tasa de exacerbaciones respiratorias e ingresos, junto con una mejoría de la función respiratoria y del peso. Weiss y colaboradores en el año 2010 publican un estudio prospectivo realizado en 10 pacientes con FQ y enfermedad pulmonar leve-moderada y colonización por *Pseudomonas aeruginosa*, a los que tratan con LGG durante 6 meses. Observan una disminución de la tasa de exacerbaciones respiratorias, pero no hay mejoría del patrón obstructivo ni disminución de la presencia de bacterias ni marcadores inflamatorios en esputo.

Por tanto, los estudios realizados ofrecen un panorama prometedor respecto a las posibilidades de los probióticos en la FQ. Probablemente la microbiota intestinal interviene en la patogénesis de la inflamación intestinal, y el hecho de que se pueda modificar esta inflamación mediante el tratamiento con probióticos y la mejoría observada a nivel pulmonar hace pensar que debe existir una relación entre la inflamación a nivel intestinal y a nivel pulmonar. Sin embargo, se trata de publicaciones con escaso número de pacientes, por lo que es preciso realizar estudios más amplios para determinar el efecto protector de los probióticos sobre el deterioro pulmonar en pacientes con FQ. Por tanto, el uso de probióticos para prevenir y tratar la inflamación pulmonar en pacientes con FQ es un área prometedora para futuras investigaciones.

En nuestro paciente, el añadir ciclos de tratamiento con probióticos cuando precisa tratamiento antibiótico pensamos que es beneficioso, disminuyendo las complicaciones secundarias sin efectos adversos asociados.

6. Bibliografía

1. Bruzzese E, Raia V, Gaudiello G, Polito G, Buccigrossi V, Formicola V, et al. Intestinal inflammation is a frequent feature of cystic fibrosis and is reduced by probiotic administration. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20(7):813–9.
2. Bruzzese E, Raia V, Spagnuolo MI, Volpicelli M, De Marco G, Maiuri L, et al. Effect of *Lactobacillus GG* supplementation on pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis: a pilot study. *Clin Nutr.* 2007;26(3):322–8.
3. Clinical Practice Guideline: Clinical efficacy of probiotics: review of the evidence with focus on children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;43:550–7.
4. Goldenberg JZ, Lytvyn L, Steurich J, Parkin P, Mahant S, Johnston BC. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(12):CD004827.
5. Johnston BC, Goldenberg JZ, Parkin PC. Probiotics and the prevention of antibiotic-associated diarrhea in infants and children. *JAMA.* 2016;316(14):1484–5.
6. Salcedo Posadas A, Gartner S, Girón Moreno RM, García Novo MD, eds. *Tratado de Fibrosis Quística.* Editorial Justim S.L. 2012.
7. Szajewska H, Canani RB, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, et al. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;62(3):495–506.
8. Turck D, Braegger CP, Colombo C, Declercq D, Morton A, Pancheva R, et al. ESPEN–ESPGHAN–ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr.* 2016;35(3):557–77.
9. Weiss B, Bujanover Y, Yahav Y, Vilozni D, Fireman E, Efrati O. Probiotic supplementation affects pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis: a pilot study. *Pediatr Pulmonol.* 2010;45(6):536–40.