

# Fibrosis quística

Guía de Práctica Clínica (GPC)  
y Manual de Procedimientos

2013

CDU: 616 + 614 (866)

M665

Ministerio de Salud Pública del Ecuador

Fibrosis quística: Guía práctica clínica y manual de procedimientos

Quito: Ministerio de Salud Pública, Dirección Nacional de Normatización-MSP, 2013

---- 94p: tabs: gra: 18x25 cm.

ISBN-978-9942-07-461-4

- |                               |                                     |
|-------------------------------|-------------------------------------|
| 1. Salud pública              | 6. Protocolo médico. Procedimientos |
| 2. Fibrosis quística          | 7. Terapéutica y farmacología       |
| 3. Guía de práctica clínica   | 8. Genética                         |
| 4. Enfermedades degenerativas | 9. Enfermedades pulmonares          |
| 5. Ecuador                    |                                     |

**Ministerio de Salud Pública del Ecuador**

**Av. República de El Salvador N36-64 y Suecia**

**Quito - Ecuador**

**Teléfono: (593) 2 381 4400**

**[www.salud.gob.ec](http://www.salud.gob.ec)**

### **Fibrosis quística: Guía de práctica clínica y manual de procedimientos**

Edición general: Dirección Nacional de Normatización

Esta Guía de Práctica Clínica (GPC) ha sido desarrollada por profesionales de las instituciones del Sistema Nacional de Salud y especialistas expertos en la materia, bajo la coordinación de la Dirección Nacional de Normatización del Ministerio de Salud Pública. En ella se reúnen evidencias y recomendaciones científicas para asistir a médicos y pacientes en la toma de decisiones acerca de prevención, diagnóstico y tratamiento de esta patología.

Estas son de carácter general y no definen un modo único de conducta procedimental o terapéutica, sino una orientación basada en evidencia científica para la misma. La aplicación de las recomendaciones en la práctica médica deberá basarse además, en el buen juicio clínico de quien las emplea como referencia, en las necesidades específicas y preferencias de cada paciente, en los recursos disponibles al momento de la atención, así como en las normas existentes.

Los autores declaran no tener conflicto de interés y han procurado ofrecer información completa y actualizada. Sin embargo, en vista de la posibilidad de cambios en las ciencias médicas, se recomienda revisar el prospecto de cada medicamento que se planea administrar para cerciorarse de que no se hayan producido cambios en las dosis sugeridas o en las contraindicaciones para su administración. Esta recomendación cobra especial importancia en el caso de fármacos nuevos o de uso infrecuente.

Publicado en septiembre 2013

ISBN 978-9942-07-461-4



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-Compartir Igual 3.0 Ecuador, y puede reproducirse libremente citando la fuente sin necesidad de autorización escrita, con fines de enseñanza y capacitación no lucrativas, dentro del Sistema Nacional de Salud.

Cómo citar esta obra:

Ministerio de Salud Pública. Fibrosis quística: Guía práctica clínica y manual de procedimientos. Ecuador: MSP; 2013. Disponible en: <http://salud.gob.ec>

Impreso por El Telégrafo

Corrección de estilo: La Caracola Editores

Hecho en Ecuador - Printed in Ecuador



Ministerio de Salud Pública

No 00002714

LA MINISTRA DE SALUD PÚBLICA

**CONSIDERANDO:**

**Que:** la Constitución de la República del Ecuador ordena: “Art. 32.- La salud es un derecho que garantiza el Estado, cuya realización se vincula al ejercicio de otros derechos, entre ellos el derecho al agua, la alimentación, la educación, la cultura física, el trabajo, la seguridad social, los ambientes sanos y otros que sustentan el buen vivir.

El Estado garantizará este derecho mediante políticas económicas, sociales, culturales, educativas y ambientales; y el acceso permanente, oportuno y sin exclusión a programas, acciones y servicios de promoción y atención integral de salud, salud sexual y salud reproductiva. La prestación de los servicios de salud se regirá por los principios de equidad, universalidad, solidaridad, interculturalidad, calidad, eficiencia, eficacia, precaución y bioética, con enfoque de género y generacional.”;

**Que:** el Art. 361 de la misma Constitución de la República ordena: “El Estado ejercerá la rectoría del sistema a través de la autoridad sanitaria nacional, será responsable de formular la política nacional de salud, y normará, regulará y controlará todas las actividades relacionadas con la salud, así como el funcionamiento de las entidades del sector.”;

**Que:** la Ley Orgánica de Salud dispone: “Art. 4.- La autoridad sanitaria nacional es el Ministerio de Salud Pública, entidad a la que corresponde el ejercicio de las funciones de rectoría en salud; así como la responsabilidad de la aplicación, control y vigilancia del cumplimiento de esta Ley; y, las normas que dicte para su plena vigencia serán obligatorias.”;

**Que:** el Art. 6 de la Ley Ibidem establece entre las responsabilidades del Ministerio de Salud Pública: ... 34. Cumplir y hacer cumplir esta Ley, los reglamentos y otras disposiciones legales y técnicas relacionadas con la salud, ...”;

**Que:** el Estatuto Orgánico de Gestión Organizacional por Procesos del Ministerio de Salud Pública, emitido mediante Acuerdo Ministerial No. 00001034 de 1 de noviembre de 2011, establece como Misión de la Dirección Nacional de Normatización: “Definir normas, manuales de protocolos clínicos, protocolos terapéuticos, protocolos odontológicos y guías de manejo clínico, por ciclos de vida y niveles de atención, así como de procesos de organización, gestión, ...”;

**Que:** es necesario contar con un instrumento que reúna un conjunto de afirmaciones, desarrolladas de manera sistemática, para asistir a médicos y pacientes en la toma de decisiones acerca del manejo y atención de los pacientes con fibrosis quística; y,

**Que:** mediante memorando Nro. MSP-DNN-1334-2012-M de 14 de diciembre de 2012, la Directora Nacional de Normatización, encargada, solicita se realice los trámites necesarios para la expedición del presente Acuerdo Ministerial.



Ministerio de Salud Pública

00002714

EN EJERCICIO DE LAS ATRIBUCIONES LEGALES CONCEDIDAS POR LOS ARTICULOS 151 Y 154, NUMERAL 1 DE LA CONSTITUCIÓN DE LA REPÚBLICA DEL ECUADOR Y POR EL ARTÍCULO 17 DEL ESTATUTO DEL RÉGIMEN JURÍDICO Y ADMINISTRATIVO DE LA FUNCIÓN EJECUTIVA

**ACUERDA:**

**Art.1.-** Aprobar y autorizar la publicación de la “GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA y MANUAL DE PROCEDIMIENTOS FIBROSIS QUÍSTICA”.

**Art.2.-** Disponer que la “GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA y MANUAL DE PROCEDIMIENTOS FIBROSIS QUÍSTICA”, sea aplicada a nivel nacional, como una normativa del Ministerio de Salud Pública de carácter obligatorio para todas las instituciones que conforman el Sistema Nacional de Salud.

**Art. 3.-** Publicar la “GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA y MANUAL DE PROCEDIMIENTOS FIBROSIS QUÍSTICA” a través de la página web del Ministerio de Salud Pública.

**Art.4.-** De la ejecución del presente Acuerdo Ministerial, que entrará en vigencia a partir de la fecha de su suscripción, sin perjuicio de su publicación en el Registro Oficial, encárguese a la Dirección Nacional de Normalización.

DADO EN EL DISTRITO METROPOLITANO DE QUITO a, 03 ENE. 2013

Carina Yanez Mafla  
MINISTRA DE SALUD PÚBLICA



	Nombre	Area	Cargo	Sumilla
Revisado	Dr. Paul Auz Jarrin	Coordinación General de Asesoría Jurídica	Coordinador General	
	Abg. Angelita Suárez		Directora Nacional de Consultoría Legal	
	Dra. Elina Herrera		Servidora	
Elaborado	Dra. Paulina Hernández	Red de Protección Solidaria- MSP	Líder de Emergencias Especiales e Individuales Red de Protección Solidaria- MSP	
	Dr. Fabricio González	Dirección Nacional de Normalización	Asesor de Normalización	
Aprobado	Dr. Miguel Malo	Viceministerio de Gobernanza y Vigilancia de la Salud	Viceministro	
Solicitado y Aprobado	Dra. Gabriela Aguinaga	Dirección Nacional de Normalización	Directora Nacional (E)	

## **Autoridades:**

Mgs. Carina Vance M. Ministra de Salud Pública

Dr. Miguel Malo, Viceministro de Gobernanza y Vigilancia de la Salud Pública

Dr. Francisco Vallejo Flores, Subsecretario Nacional de Gobernanza de la Salud Pública

Dra. Gabriela Aguinaga, Directora Nacional de Normatización

## **Equipo de redacción y autores**

Dra. Paulina Hernández Pinos, Médica Neumóloga, MSP

Dr. Fabricio González Andrade, Genetista, Investigador Senior Programa Prometeo SENESCYT.

## **Equipo de validación y revisión**

Dra. Jazmina Lascano V. Médica Neumóloga Pediatra, Hospital Carlos Andrade Marín

Dr. Jaysom Abarca Ruiz, Médico Gastroenterólogo, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo

Dr. Efrén Guerrero, Médico Neumólogo, Hospital Fuerzas Armadas

Dra. Gilda Salgado, Hospital de Niños Baca Ortiz

Dr. Byron Canelos, Médico Neumólogo, equipo consultor

Dr. Carlos Rosero, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo

Dra. María Fernanda Chico, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo

Dra. Indira Proaño, Genetista, Analista Programa de Enfermedades Raras. DNAMSNSRP

Dr. Edison Jaramillo, Dirección Nacional de Normatización, MSP

Dr. Gady Torres, Dirección Nacional de Normatización, MSP

Dra. María Gabriela Yépez, Red de Protección Solidaria

Dra. Gabriela Aguinaga, Master en Salud Pública, MSP

Dra. Ximena Raza, Dirección Nacional de Normatización, MSP

## **Equipo de validación externa**

Dr. Luis Máiz Carro, Médico Neumólogo, Jefe Servicio de Neumología del Hospital Ramón Cajal de Madrid, España.

Dra. Alicia Montaña, Médica Gastroenteróloga Pediatra, profesora titular del posgrado Gastroenterología en la Universidad Estatal de Uruguay

# Contenido

Descripción de esta Guía de Práctica Clínica (GPC)	8
Preguntas que responde esta Guía de Práctica Clínica	9
<b>Objetivo</b>	<b>10</b>
<b>Niveles de evidencia y de recomendación</b>	<b>11</b>
<b>Recomendaciones generales para el manejo de Fibrosis quística</b>	<b>12</b>
<b>I. Introducción</b>	<b>13</b>
<b>II. Epidemiología</b>	<b>13</b>
<b>III. Genética</b>	<b>14</b>
<b>IV. Historia natural y pronóstico</b>	<b>16</b>
<b>V. Prevención y tamizaje</b>	<b>16</b>
1. Detección prenatal	16
2. Tamizaje neonatal	17
<b>VI. Diagnóstico</b>	<b>17</b>
1. Test de sudor	18
2. Estudio molecular	22
3. Diferencia del potencial nasal transepitelial (DPNT)	22
<b>VII. Evaluación clínica por sistemas</b>	<b>24</b>
1. Manejo de la patología respiratoria	24
A. Tratamiento	25
B. Complicaciones	35
C. Oxigenoterapia y ventilación mecánica no invasiva	38
D. Trasplante pulmonar	39
2. Manejo de la patología digestiva	41
A. Clasificación del grado de afectación	42
B. Tratamiento	43
C. Complicaciones	53

3.	Manejo de otras manifestaciones clínicas	57
A.	Alteraciones endocrinológicas relacionadas a fibrosis quística	57
B.	Enfermedad osteoarticular asociada a fibrosis quística	59
C.	Alteraciones hematológicas	61
D.	Alteraciones renales	61
<b>VIII.</b>	<b>Aspectos varios de la fibrosis quística</b>	<b>62</b>
1.	La sexualidad y la reproducción	62
A.	Características estructurales del aparato reproductor en los pacientes con FQ	62
B.	La fertilidad	63
C.	El embarazo	64
2.	Fibrosis quística y sus aspectos psicológicos	65
3.	Fibrosis quística y discapacidad	65
4.	Fibrosis quística y cuidados paliativos	65
<b>IX.</b>	<b>Medidas de control epidemiológico</b>	<b>66</b>
<b>X.</b>	<b>Promoción en salud</b>	<b>68</b>
1.	Capacitación y educación	68
2.	Inmunizaciones	68
<b>XI.</b>	<b>Terapias en etapas de investigación</b>	<b>69</b>
<b>XII.</b>	<b>Seguimiento y auditoría</b>	<b>69</b>
<b>XIII.</b>	<b>Algoritmos</b>	<b>71</b>
<b>XIV.</b>	<b>Anexos</b>	<b>75</b>
1.	Procedimientos	75
2.	Abreviaturas	90
3.	Glosario de términos	91
<b>XV.</b>	<b>Referencias documentales</b>	<b>92</b>

## Descripción de esta Guía de Práctica Clínica (GPC)

<b>Profesionales que participan en la atención</b>	<p>Esta guía está dirigida a profesionales médicos de especialidad en tercer y cuarto nivel de atención involucrados en la atención, tratamiento y seguimiento de los pacientes con fibrosis quística tales como: genetistas, médicos especialistas en neumología, gastroenterología, endocrinología, fisioterapeutas físicos y respiratorios, nutricionistas, enfermeras y demás personal de salud interesado.</p> <p>Esta GPC también se propone ser útil para los profesionales de atención primaria (pediatras, médicos generales y familiares) en quienes recae la responsabilidad de hacer el diagnóstico de la enfermedad.</p>
<b>Clasificación de la Enfermedad – CIE 10</b>	CIE 10 - E84: Fibrosis Quística
<b>Categoría de la GPC</b>	<p><u>Primer nivel de atención</u> Criterios de sospecha clínica y de derivación</p> <p><u>Tercer nivel de atención</u> Diagnóstico, tratamiento Acciones específicas ante complicaciones</p>
<b>Usuarios potenciales de la guía</b>	<p>Médicos generales, médicos familiares, especialistas en neumología, gastroenterología, nutrición, endocrinología, gineco obstetricia, cardiología, enfermeras, personal de salud en formación</p> <p>Quienes ejercen un nivel de responsabilidad en el planeamiento, gerencia y dirección de hospitales de especialidad y a nivel central</p>
<b>Organización desarrolladora</b>	<p>Ministerio de Salud Pública del Ecuador Dirección Nacional de Normatización y Programa Nacional de Genética PRONAGE</p>
<b>Población blanco</b>	Enfermos con diagnóstico de fibrosis quística
<b>Fuente de financiamiento</b>	<p>Ministerio de Salud Pública del Ecuador Dirección Nacional de Normatización</p>
<b>Intervenciones y acciones consideradas</b>	<p>Disminuir el subdiagnóstico y diagnóstico tardío</p> <p>Tratamiento y seguimiento de la patología respiratoria y digestiva</p> <p>Manejo de las complicaciones de la fibrosis quística y patologías asociadas</p>
<b>Metodología</b>	<p>Definición del enfoque de la Guía de Práctica Clínica (GPC)</p> <p>Elaboración de preguntas clínicas</p> <p>Métodos empleados para coleccionar y seleccionar evidencia</p> <p>Protocolo sistematizado de búsqueda (revisión sistemática de la literatura, búsquedas de bases de datos electrónicas, búsqueda de guías en centros elaboradores o compiladores, búsqueda manual de la literatura)</p> <p>Número de fuentes documentales revisadas: 32</p> <p>Guías seleccionadas: 6 del período 2008-2012 ó actualizaciones realizadas en este período; revisiones sistemáticas; ensayos controlados aleatorizados.</p> <p>Validación del protocolo de búsqueda por la Dirección de Normatización y departamentos afines</p> <p>Selección de las guías que responden a las preguntas clínicas formuladas con información sustentada en evidencia</p> <p>Validación de la GPC</p>



<b>Validación</b>	Validación de la GCP por pares clínicos Validación: Dirección Nacional de Normatización, Sistema Nacional de Salud
<b>Conflicto de interés</b>	Todos los participantes involucrados en el desarrollo y elaboración de esta Guía de Práctica Clínica han declarado la ausencia de conflictos de interés en relación a la información, objetivos y propósitos del presente documento.
<b>Actualización</b>	A partir de la fecha de edición, cada dos años, o según avances científicos en el tema

## Preguntas que responde esta Guía de Práctica Clínica

1. ¿Qué hacer con un paciente con síntomas compatibles con fibrosis quística?
2. ¿Cómo reconocer una exacerbación respiratoria y qué hacer?
3. ¿Cuál es el plan de tratamiento para la primera infección por *Pseudomonas aeruginosa*?
4. ¿Qué medidas adoptar para reducir al mínimo el riesgo de infección cruzada en consulta externa y hospitalización?
5. ¿Qué medidas tomar para mejorar el estado nutricional?
6. ¿Cómo actuar con los pacientes en temas asociados a su sexualidad?
7. ¿Cuándo referir a un paciente a un equipo de cuidados paliativos?

## Justificación

La presente Guía está elaborada con las mejores prácticas clínicas y recomendaciones disponibles para el manejo de los pacientes con fibrosis quística (FQ). El Ministerio de Salud Pública (MSP), como ente rector de las políticas en Salud del Ecuador, para efecto de cumplir con lo dispuesto en la Reformatoria a la Ley Orgánica de Salud, Ley 67 para incluir el tratamiento de las enfermedades raras o huérfanas y catastróficas, publicada el 24 de enero de 2012 en el Registro Oficial No. 625, ha visto la necesidad de contar con instrumentos que permitan normar los problemas de salud que deben ser priorizados sobre la base de criterios éticos, técnicos y médicos, y ha desarrollado como parte de una propuesta metodológica compuesta por un set de instrumentos que incluyen :

Guía de Práctica Clínica (GPC)

Guía de bolsillo

Guía para el ciudadano

Manual de procedimientos

El Modelo de Atención Integral en Salud (MAIS) propone un fortalecimiento del primer nivel de atención como puerta de entrada al sistema, basado en atención integral, con continuidad y con un enfoque familiar, comunitario e individual. La especificidad del primer nivel de atención será explícita en el set de instrumentos asistenciales en salud; las acciones que se realizarán en los niveles superiores se mencionarán según su especificidad, teniendo en cuenta la realidad y los principios de accesibilidad, calidad y eficiencia consagrados en la Constitución y el Sistema Nacional de Salud.

Los estudios identificados en la búsqueda documental fueron revisados para identificar los datos más apropiados para ayudar a responder las preguntas clínicas y asegurar que las recomendaciones estén basadas en la mejor evidencia disponible.

La búsqueda de información se realizó en metabuscadores de Guías de Práctica Clínica (GPC); resúmenes de la evidencia, biblioteca Cochrane, estudios en PubMed y sistemas de alerta bibliográfica. Se sometió a evaluación con instrumento AGREE II a todas las guías seleccionadas.

## Objetivo

El objetivo general de esta Guía de Práctica Clínica es actualizar, revisar y difundir los aspectos fundamentales del paciente con fibrosis quística, con énfasis en los criterios diagnósticos y el tratamiento de los aspectos respiratorios, gastrointestinales, nutricionales y algunas de sus complicaciones.

## Niveles de evidencia y de recomendación

Para la presente Guía de Práctica Clínica, la evidencia científica se presenta en metodología GRADE con niveles de evidencia y grados de recomendación adaptados de la clasificación de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) y los del National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), que son similares para niveles de recomendación y grados de evidencia en criterios de tratamiento y diagnóstico; y se usarán los del Centre for Evidence Based Medicine, Oxford (OCEBM) para variables como prevención, etiología, daño, pronóstico, prevalencia o economía.

<b>Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)</b>	
<b>Grado de Recomendación</b>	Interpretación: el grado de recomendación se relaciona con la fuerza de pruebas en las cuales la recomendación está basada. Esto no refleja la importancia clínica de la recomendación.
<b>A</b>	Al menos un meta análisis, RS o EC clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos.
<b>B</b>	Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2++, directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 1++ o 1+.
<b>C</b>	Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2+ directamente aplicables a la población diana de la guía y que demuestra gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2++.
<b>D</b>	Evidencia científica de nivel 3 o 4; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2+.

Los grupos elaboradores de GPC, cuando existe algún aspecto práctico importante sobre el que se quiere hacer énfasis, lo consideran una buena práctica clínica (✓) ya que nadie la cuestionaría habitualmente y para la cual no existe probablemente ninguna evidencia científica que lo soporte.

Estos aspectos de buena práctica clínica no son una alternativa a las recomendaciones basadas en la evidencia científica, sino que deben considerarse únicamente cuando no existe otra manera de destacar dicho aspecto.

<b>Centre for Evidence-Based Medicine, Oxford (OCEBM)</b>	
<b>Nivel de evidencia</b>	<b>Interpretación</b>
<b>1a</b>	Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados, con homogeneidad

1b	Ensayo clínico aleatorizado con intervalo de confianza estrecho
1c	Práctica clínica («todos o ninguno») (*)
2a	Revisión sistemática de estudios de cohortes, con homogeneidad
2b	Estudio de cohortes o ensayo clínico aleatorizado de baja calidad (seguimiento de menos del 80%)
2c	<i>Outcomes research</i> (estudios de cohortes de pacientes con el mismo diagnóstico en los que se relacionan los eventos que suceden con las medidas terapéuticas que reciben), estudios ecológicos
3a	Revisión sistemática de estudios de casos y controles, con homogeneidad
3b	Estudio de casos y controles
4	Serie de casos o estudios de cohortes y de casos y controles de baja calidad
5	Opinión de expertos sin valoración crítica explícita, o basados en la fisiología o fisiopatología
<b>Centre for Evidence-Based Medicine, Oxford (OCEBM)</b>	
Grado de Recomendación	Interpretación: se relaciona con la fuerza de pruebas en las cuales la recomendación está basada. Esto no refleja la importancia clínica de la recomendación
A	Estudios de nivel 1
B	Estudios de nivel 2-3, o extrapolación de estudios de nivel 1
C	Estudios de nivel 4, o extrapolación de estudios de nivel 2-3
D	Estudios de nivel 5, o estudios no concluyentes de cualquier nivel

### Recomendaciones generales para el manejo de fibrosis quística (FQ)

El médico general debe sospechar en el diagnóstico de FQ y referirlo a un centro de referencia, para realizar el diagnóstico frente a una historia sugerente o hallazgos al examen clínico. El paciente deber ser derivado de inmediato, ya que requiere un cuidado multidisciplinario y un inicio precoz de sus cuidados.	III – C
Una prueba de sudor negativa o persistentemente dudosa en un paciente con cuadro clínico sugestivo de FQ no descarta la enfermedad y deberá considerarse un caso atípico y recurrir a otras investigaciones diagnósticas complementarias para tratar de establecer el diagnóstico.	A-la
Para los pacientes con compromiso respiratorio moderado a severo e infección crónica por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> es recomendable el uso crónico de tobramicina inhalada con objeto de mejorar la función pulmonar y reducir las exacerbaciones.	A-la
Para los pacientes con compromiso respiratorio moderado a severo es recomendable el uso crónico de rh DNasa, con objeto de mejorar la función pulmonar y reducir las exacerbaciones.	A-la
Para los pacientes con infección crónica por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> es recomendable el uso crónico de azitromicina, con objeto de mejorar la función pulmonar y reducir las exacerbaciones.	B-la

La administración rutinaria y trimestral de antibióticos intravenosos es defendida por médicos daneses, que informan menor descenso en la función pulmonar con dicha terapia y mejoría en la sobrevida de los pacientes. Sin embargo, un informe posterior del mismo centro describió un aumento en la frecuencia de bacterias patógenas, principalmente <i>Pseudomona aeruginosa</i> , con resistencia a los antibióticos comunes.	C-Ib
El 85% a 90% de los pacientes con FQ tiene insuficiencia pancreática. Existe una correlación negativa entre el grado de desnutrición con la función pulmonar, estado clínico y sobrevida. Por lo tanto, es de suma importancia detectar rápida y eficazmente la insuficiencia pancreática en el paciente con FQ e iniciar el tratamiento en forma oportuna para optimizar su estado nutricional.	B-Ib

## I. Introducción

La primera descripción clínica la realizó la doctora Dorothy Andersen en 1938; a partir de este año, se desarrollaron varios equipos de estudio, que permitieron, en 1985, identificar el gen y, en 1989, aislarlo, permitiendo así comprender mejor la fisiopatología de la enfermedad.<sup>1</sup>

Actualmente, la FQ se define como una enfermedad monogenética, multisistémica, de herencia autosómica recesiva que altera el normal funcionamiento de las glándulas de secreción exocrina, resultado de las mutaciones de un gen localizado en el brazo largo del cromosoma 7, y que produce una proteína de membrana alterada, la cual se expresa principalmente en pulmones, páncreas, hígado y aparato reproductor, de evolución crónica, progresiva, discapacitante y variablemente mortal.<sup>2,3</sup>

## II. Epidemiología

La mayoría de autores citan que la FQ es más frecuente en los grupos de origen caucásico, alcanzando incidencias entre 1:2.500 a 1: 3.000 recién nacidos vivos; en los grupos de origen no caucásico, las cifras son inferiores; así, en la población negra, se indica una incidencia de 1:17.000 RN vivos, en la población de medio oriente, 1:90.000 RN vivos, en los asiáticos.<sup>2</sup>

En Latinoamérica en general, se estima una incidencia de 1:6.000 RN; en Chile 1:4.000 RN, en Argentina, 1:4.500, y en nuestro país, 1:1.252 RN.<sup>4</sup>

En los últimos años, se ha registrado un aumento notable en el número de casos nuevos diagnosticados, en coincidencia con un aumento del número de pacientes referidos a los laboratorios especializados en esta enfermedad; sin embargo, aún existe subdiagnóstico aproximado del 80% en toda Latinoamérica.<sup>1</sup>

El promedio de sobrevida actual en Latinoamérica es variable, pero está dentro de la segunda década de la vida y no alcanza más allá de los 15 años. En Ecuador, es de 9,5 años,<sup>5</sup> lo que

contrasta con lo observado en pacientes de países desarrollados de Norteamérica y Europa, en los que se cuenta con programas de manejo de la enfermedad, lo que ha permitido alcanzar promedios de vida entre los 38 años, integrándose a una vida relativamente normal y económicamente productiva. <sup>6</sup>

### III. Genética

A partir de la identificación del gen en 1989, se ha conseguido un rápido conocimiento de la estructura y funcionamiento del mismo y de su producto, la proteína CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*). Un análisis del CFTR demostró la ausencia de un triplete de bases que codifican un aminoácido de fenilalanina en la posición 508 y que esta correspondía a un canal de cloro regulado por AMPc. Desde entonces, más de 2.000 mutaciones han sido descritas, siendo la más frecuente la Delta F 508 en un 70% de los casos. <sup>1</sup>

#### Funciones del canal CFTR

El CFTR está formado por cinco partes o dominios; dos de ellos son de membrana y forman físicamente el poro del canal; dos son citoplasmáticos y regulan la apertura y cierre del canal; y uno es regulador y, al ser fosforilado en presencia de ATP, permite la apertura del canal.

Según estudios funcionales, se puede determinar que el CFTR es un componente esencial para la permeabilidad iónica de las células epiteliales; por consiguiente la disfunción total o parcial del canal aumenta la viscosidad de las secreciones y desencadena los procesos patológicos en los tejidos donde se expresa. El CFTR, además de controlar el transporte de cloruro, regula otros canales iónicos como ENaC, ORCC, Cl/HCO<sub>3</sub>, CaCC. <sup>2</sup>

#### Causas de la disfunción del canal CFTR

Es previsible que cualquier alteración en la secuencia del gen afecte a la compleja regulación del canal CFTR, modificando la síntesis o la estructura de la proteína.

Todas las proteínas secretadas por las células deben atravesar la vía secretora, constituida por un conjunto de membranas y organelos intracelulares que contribuyen a su formación. Los componentes básicos de esta maquinaria son chaperones moleculares asociados al retículo endoplásmico y/o aparato de Golgi, los cuales juegan un rol crítico durante los procesos de ensamblaje y maduración de la proteína.

La vía normal de síntesis y maduración de la proteína CFTR en las células epiteliales se inicia con la transcripción en el citoplasma de un ARNm, el cual sufre modificaciones postraslacionales durante su paso por el retículo endoplásmico, en los procesos de acoplamiento, glucosilación y su tránsito por el aparato de Golgi hasta la membrana celular, donde se ancla y funciona como un canal regulador de cloro.

Estudios fisiológicos in vitro han demostrado que mutaciones en el gen de la FQ, ya sea por falta de glucosilación, de procesamiento o en su producción, pueden alterar la función de la proteína CFTR en las células epiteliales de diferentes maneras, variando desde la pérdida completa hasta una expresión parcial de la misma con pobre conductancia de cloro.<sup>2</sup>

Las diferentes mutaciones pueden alterar cualquiera de los pasos<sup>7</sup> y, en función de ello, se han clasificado las diferentes mutaciones en cinco clases de acuerdo al tipo de alteración que producen, siendo las clases I, II y III asociadas a fenotipos clásico o severos y la clase IV y V a fenotipos atípicos o leves.<sup>8</sup>

### **Consecuencias clínicas moleculares de las mutaciones de la CFTR**

A nivel de vías respiratorias altas y bajas, la alteración en el canal del cloro condiciona la disminución en la secreción de cloro del espacio intracelular a la luz bronquial y un aumento de la reabsorción de sodio y, como consecuencia, una disminución de agua a nivel de luz bronquial con la secundaria desecación de las secreciones. La propia alteración de la proteína CFTR podría jugar un papel importante en la predisposición a infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*.<sup>9</sup>

La proteína CFTR en las células epiteliales de los conductos pancreáticos proximales tiene normalmente como función aumentar la cantidad de agua y bicarbonato. En la FQ se altera esta función, lo que predispone a la precipitación de proteínas y secundariamente a la obstrucción ductal por tapones proteicos, lo cual produce insuficiencia pancreática progresiva.<sup>8</sup>

A nivel hepático, el gen CFTR anómalo se encuentra fundamentalmente en la membrana apical de las células epiteliales de los conductos biliares intrahepáticos y en los hepatocitos, originándose altas concentraciones de ácidos lipofílicos, que pueden lesionar las células de los conductillos, conduciendo a la fibrosis.<sup>7</sup>

## IV. Historia natural y pronóstico

Las manifestaciones respiratorias están presentes en el 75% de los lactantes en el primer año de vida.<sup>10</sup> Es frecuente que estas se inicien con tos seca y dificultad respiratoria catalogadas como bronquiolitis o bronquitis recidivantes.

En los niños en edad preescolar y escolar, los síntomas respiratorios se presentan como infecciones respiratorias recurrentes, tos crónica productiva con expectoración purulenta o como asma bronquial de evolución tórpida. A esto se asocia frecuentemente fatiga, anorexia y pérdida de peso; a ello se suma la insuficiencia pancreática exocrina y la desnutrición asociada a esta, lo que compromete más el estado general del paciente.<sup>7</sup>

Conforme van creciendo, la mayoría de los pacientes presentan neumonías a repetición o bronquitis crónica progresiva, con el desarrollo de bronquiectasias, misma que evoluciona a insuficiencia respiratoria crónica no reversible y muerte prematura si no se diagnostica y trata oportunamente.

El pronóstico del paciente con FQ, quien lleva un tratamiento integral adecuado y continuo sumado a un manejo interdisciplinario, llega a tener una excelente expectativa de vida, con autonomía y calidad, insertándose a la sociedad como un sujeto productivo.

## V. Prevención y tamizaje

El mayor conocimiento de los principios moleculares de la enfermedad ha permitido el desarrollo de nuevos métodos diagnósticos que actualmente facilitan realizar una determinación más temprana de los pacientes con FQ. Las alternativas que tenemos son:

1. Detección prenatal
2. Tamizaje neonatal

### 1. Detección prenatal

El estudio de las mutaciones del gen CFTR debe realizarse en los familiares de primer grado de los pacientes con FQ cuando se planteen la posibilidad de tener descendencia.

Se han propuesto dos tipos de cribaje que no son excluyentes entre sí: el secuencial y el de ambos miembros de la pareja a la vez. En el cribaje secuencial se analiza primero uno de la pareja, y si este es positivo, se analiza posteriormente al otro, lo que reduce el número de pruebas realizadas.<sup>11</sup>

Si los dos individuos son portadores y se plantean la posibilidad de un aborto en el caso de que el feto tenga dos mutaciones genéticas del gen CFTR, debe realizarse un estudio prenatal durante el embarazo por biopsia de las vellosidades coriónicas.<sup>12</sup> Esta opción está indicada en las parejas en que ambos son portadores de un alelo del gen CFTR.



## 2. Tamizaje neonatal

Consiste en tomar una muestra de sangre del talón del recién nacido y depositarla en un papel filtro, en el que se mide la concentración de la enzima Tripsina Inmunorreactiva (TIR) que está elevada en el paciente FQ. <sup>8</sup> La sensibilidad y especificidad de los diferentes protocolos son variables; en la tabla se listan los diferentes protocolos. <sup>13</sup>

Tabla 1. Análisis de los diferentes protocolos de tamizaje neonatal

Prueba	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Falsos positivos	Ref.
TIR/TIR	95%	99,897%	12,3%	85%	13
TIR /DNA	100%	99,954%	26,4%	2%	
TIR/DNA/sec.	100%	100%	64,9%	0%	
Los niños diagnosticados mediante tamizaje neonatal y con tratamiento adecuado tienen mejor nutrición, función pulmonar y calidad de vida					A-la

## VI. Diagnóstico

En consideración a la variedad clínica y lo difícil de su diagnóstico, la Organización Mundial de la Salud, en 1995, estableció los criterios de sospecha clínica y de derivación diagnóstica para los pacientes con FQ desde el primer nivel de atención al Centro de Referencia para FQ, de acuerdo a las diferentes formas de presentación y su grupo étnico.

Tabla 2. Criterios de sospecha clínica diagnóstica y criterios de derivación de la Organización Mundial de la Salud

Recién nacidos y lactantes menores
<p><b>Íleo meconial</b></p> <p>Ictericia neonatal prolongada (colestásica)</p> <p>Síndrome de edema, anemia, desnutrición</p> <p>Esteatorrea, síndrome de malabsorción</p> <p>Incremento ponderal inadecuado</p> <p>Vómitos recurrentes</p>
Lactantes
<p>Tos y/o sibilancias recurrentes o crónicas que no mejoran con tratamiento</p> <p>Neumonía recurrente o crónica</p> <p>Retardo del crecimiento</p> <p>Diarrea crónica</p> <p>Prolapso rectal</p> <p>Sabor salado de piel</p> <p>Hiponatremia e hipocloremia crónicas</p> <p>Historia familiar de FQ o muerte en lactantes o hermanos vivos con síntomas sugerentes</p>

### Preescolares

Tos crónica con o sin expectoración purulenta, sin respuesta a tratamiento  
 Sibilancias crónicas recurrentes inexplicadas sin respuesta a tratamiento  
 Incremento deficiente de peso y talla  
 Dolor abdominal recurrente  
 Prolapso rectal  
 Invaginación intestinal  
 Diarrea crónica  
 Hipocratismo digital  
 Hiponatremia e hipocloremia crónicas  
 Hepatomegalia o enfermedad hepática inexplicada  
 Pólipos nasales

### Escolares

Síntomas respiratorios crónicos inexplicados  
*Pseudomonas aeruginosa* en secreción bronquial  
 Sinusitis crónica, poliposis nasal  
 Bronquiectasias  
 Diarrea crónica  
 Síndrome de obstrucción intestinal distal  
 Pancreatitis  
 Prolapso rectal, hepatomegalia

### Adolescentes y adultos

Enfermedad pulmonar supurativa crónica e inexplicada  
 Hipocratismo digital  
 Dolor abdominal recurrente  
 Pancreatitis  
 Síndrome de obstrucción intestinal distal  
 Cirrosis hepática e hipertensión portal  
 Retardo del crecimiento  
 Esterilidad masculina con azoospermia obstructiva  
 Disminución de la fertilidad en mujeres

## Dentro de las técnicas diagnósticas para FQ se describen:

1. Test de sudor
2. Estudio molecular
3. Diferencia del potencial nasal transepitelial (DPNT)

### 1. Test de sudor

Es el estándar de oro para establecer el diagnóstico de FQ. Esto se debe a que las alteraciones en el transporte iónico incluyen una conductancia reducida del cloro transepitelial y un incremento en la tasa basal de absorción de sodio.

Este examen debe ser solicitado frente a la sospecha clínica y después del primer mes de vida del paciente, los criterios para derivar pacientes para la realización del test de sudor son los que se listan en la Tabla 2; sin embargo, haremos énfasis en los criterios de derivación para los pacientes en edad pediátrica desde los distintos niveles de atención:

- Neumonía de repetición (dos o más episodios)
- Síndrome Bronquial Obstructivo refractario al tratamiento o persistente
- Tos crónica de causa no precisada
- Diarrea crónica, esteatorrea
- Desnutrición crónica
- Deshidratación hiponatrémica, hipoclorémica e hipokalémica con alcalosis metabólica
- Edema e hipoproteïnemia en el lactante
- Íleo meconial
- Prolapso rectal
- Ictericia neonatal prolongada
- Obstrucción intestinal distal
- Hepatomegalia y/o enfermedad hepática inexplicadas
- Hermano con diagnóstico de FQ
- Hermano fallecido por causa respiratoria
- Imágenes radiológicas persistentes o retículo-nodulares persistentes o crónicas
- Presencia de *Pseudomonas aeruginosa* o *Staphylococcus aureus* en el esputo, a cualquier edad
- Bronquiectasias
- Hipocratismo digital
- Pólipos nasales

### **Técnica de recolección de la muestra**

La muestra se obtiene de la piel del antebrazo; para ello se limpia el área seleccionada cuidadosamente con alcohol y se retira sus residuos con agua destilada, se deja secar el área y se procede a la estimulación mediante iontoforesis con pilocarpina y una corriente eléctrica de 1,5 mA con control automático de la intensidad y duración de la estimulación.

Posteriormente se recolecta la muestra, ya sea con gasa o papel filtro (técnica Gibson y Cooke, mide el cloro con clorímetro digital), o a través de microtúbulos o por un colector estándar digitalizado. <sup>1</sup>

### **Interpretación de los valores del test de sudor**

En nuestro país, el test de sudor se lo realiza por el método de conductividad, la cual es una técnica alternativa a Gibson y Cooke, de buen rendimiento, considerada de *screening*; Actualmente, todos los centros de referencia de Europa y Estados Unidos utilizan este método,<sup>2</sup> cuyos resultados deben interpretarse siempre en el contexto de cada paciente

considerando su edad, características clínicas, exámenes complementarios y por médicos expertos en FQ; idealmente, de existir, se debería realizar un segundo examen confirmatorio por cloridometría digital.<sup>1</sup>

**Tabla 3. Valores referenciales según las técnicas de cloridómetro digital y conductividad**

Valores Técnica con cloridómetro digital	Valores Técnica por conductividad	Resultado	Conducta
Cloro > 60 mEq/L	80 Eq NaCl mol/L	<b>Positivo</b>	El test debe repetirse por la técnica de cloridómetro digital para certificar el diagnóstico.
Cloro 40 - 60 mEq/L	61-80 Eq NaCl mol/L	<b>Limítrofe</b>	Repetir el test por la técnica de cloridómetro digital. En caso de duda, frente a una alta sospecha clínica, debe derivarse al especialista. Si se dispone de estudio genético y DPNT, está indicado realizarlos.
Cloro < 40 mEq/L	< 60 Eq NaCl mol/L	<b>Negativo</b>	En términos generales descarta diagnóstico. Ante fuerte sospecha clínica, reevaluar por especialista.

Valores positivos: debe confirmarse con un segundo test de sudor en un tiempo diferente.<sup>1</sup>

Valores limítrofes: cuando un paciente con cuadro clínico sugestivo es persistentemente dudoso o negativo en los resultados del test de sudor, deberá considerarse como un caso atípico (que representan el 2% de los casos aproximadamente) y recurrir a los siguientes estudios diagnósticos complementarios para establecer el diagnóstico o descartarlo definitivamente.<sup>14</sup>

Microbiología del tracto respiratorio (presencia de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> o <i>Staphylococcus aureus</i> en esputo).	✓
Pruebas de función respiratoria (espirometría, gasometría)	✓
Radiografía de tórax y tomografía computarizada en busca de imágenes intersticiales, retículo-nodulares persistentes y/o crónicas y bronquiectasias Evaluación de senos paranasales con tomografía computarizada (pólipos nasales)	✓
Valoración cuantitativa de la función pancreática Esteatocrito ácido Prueba de Van de Kamer Quimiotripsina en materia fecal Elastasa 1 pancreática en materia fecal	✓

Determinación de inmunoglobulinas séricas (Ig G alta) Pruebas de función hepática, incluyendo colesterol sérico, gamma-glutamil transpeptidasa	✓
Estudio de mutaciones (genética molecular) Diferencia de potencial de membrana nasal	✓
Evaluación del tracto genital masculino Análisis de semen Examen urológico Ultrasonido Exploración escrotal	✓

### Valores falsos negativos

Las principales causas son falla técnica, primer mes de vida, edema e hipoproteinemia; por otro lado, se debe tener en cuenta que, cuando un paciente se encuentra recibiendo esteroides o alimentación parenteral, se debe repetir el estudio una vez discontinuado el tratamiento y si persiste la sospecha clínica. Hay que recordar que se han descrito mutaciones con test de sudor normal.<sup>1</sup>

### Valores falsos positivos

Se puede deber a diversos cuadros clínicos, dentro de los que destacan:

### Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana <sup>8</sup>

- Fucosidosis
- Glucogenosis del tipo I
- Insuficiencia adrenal
- Displasia ectodérmica
- Hipotiroidismo no tratado
- Hipoparatiroidismo familiar
- Desnutrición proteico calórica
- Mucopolisacaridosis
- Diabetes insípida nefrogénica
- Eczema
- Displasia ectodérmica
- Infusión de prostaglandina E 1
- Anorexia nerviosa
- Déficit de glucosa 6 fosfato
- Síndrome de Mauriac
- Pseudohipoaldosteronismo
- Colestasis familiar
- Nefrosis

La determinación de cloro en el sudor es considerado como el método bioquímico más concluyente para confirmar el diagnóstico de FQ, y debe ser realizado frente a la sospecha clínica.	A-la
Existe un grupo de pacientes que al ser afectados por mutaciones del gen que permiten cierto grado de funcionalidad del CFTR, desarrollan una enfermedad de fenotipo atípico con compromiso aislado de uno o dos órganos.	A-la
Una prueba de sudor negativa o persistentemente dudosa en un paciente con cuadro clínico sugestivo de FQ no descarta la enfermedad y deberá considerarse un caso atípico y recurrir a otras investigaciones diagnósticas complementarias para tratar de establecer el diagnóstico.	A-la

## 2. Estudio molecular

Se reconoce la utilidad del estudio molecular en FQ para la asesoría genética como único método capaz de establecer si otros miembros de la familia son portadores; esto es particularmente relevante dado el patrón de herencia autosómica recesivo. Lo cual implica que una pareja que ha tenido un hijo con esta patología tiene un 25% de probabilidades en cada embarazo de tener otro hijo con la misma patología.

En la actualidad, se utilizan kits que incluyen 31 de las mutaciones más frecuentes, las cuales cubren el 80% de las detectadas en pacientes diagnosticados en Europa.<sup>8</sup> Un estudio realizado en Latinoamérica evaluando este kit demostró que, en nuestra población, cubren el 40% de los alelos estudiados en pacientes diagnosticados y menos del 50% corresponden a la mutación DeltaF508, por ello, y en consideración al número de mutaciones causantes de la FQ y que estas varían ampliamente según el origen étnico y la localización geográfica de cada población, se debe tener en cuenta que un examen normal en un paciente con clínica compatible no descarta el diagnóstico.<sup>15</sup>

## 3. Diferencia del potencial nasal transepitelial (DPNT)

El epitelio ciliado respiratorio regula la composición de los fluidos en la superficie de las vías respiratorias mediante el transporte activo de iones de sodio y cloro. Este transporte iónico genera una diferencia de potencial transepitelial, que puede medirse *in vivo* en la mucosa nasal (DPNT), y que se expresa en mV, y depende de la concentración de los diferentes iones, y es negativa en relación a la submucosa del epitelio respiratorio, el cual es isoelectrico al igual que el tejido celular subcutáneo.

En el paciente con FQ, a consecuencia del incremento en la reabsorción de sodio, la membrana transepitelial es más electronegativa; en consecuencia, la DPNT es más elevada, aproximadamente el doble con relación a una persona sin FQ.<sup>16</sup>

Su indicación está restringida para aquellos casos en que los resultados obtenidos no sean concluyentes y existan dificultades para establecer el diagnóstico de FQ mediante el test de sudor y/o estudio genético.

Para la realización de la DPNT, se requieren dos electrodos conectados a un voltímetro de alta resistencia. Se colocan los electrodos uno sobre la mucosa nasal del cornete inferior, y el otro sobre la piel del antebrazo.

Un valor negativo inferior a -40 mV se considera patológico (-41 a -60 o más negativo aún). Los valores obtenidos en sujetos sanos no sobrepasan nunca un valor de -40 (VN -40, -30, -20, -10, acercándose al 0). Se precisan dos determinaciones anormales de DPNT registradas en dos días separados para aceptar la disfunción de la CFTR. Pueden observarse falsos negativos cuando la integridad del epitelio está alterada.

Las ventajas que ofrece la DPNT son que es un método de medida fácilmente reproducible y poco invasivo, cuantifica directamente las alteraciones fisiopatológicas de la enfermedad, el entrenamiento técnico no es largo, ni costoso, y es una prueba con excelente tolerancia.

## VII. Evaluación clínica por sistemas

La evaluación clínica médica debe ser periódica y personalizada. El tiempo de consulta de especialidad se estima en 20 minutos, en el cual se realizarán evaluaciones del sistema respiratorio y cardiovascular, así como del estado nutricional, gastrointestinal y del estado emocional, con el objetivo de establecer el grado de severidad clínico, con el fin de determinar las conductas para el manejo individual y evitar el deterioro precoz en el paciente. La frecuencia de estas evaluaciones clínicas será de acuerdo al estado clínico del paciente, siendo más frecuentes cuando:

- El paciente curse una exacerbación.
- Se halle bajo el percentil 3 de la curva peso/edad y el peso para la talla sea inferior al 90% (en el caso de los niños); en caso de pacientes adolescentes y adultos, será cuando el índice de masa corporal IMC sea menor a 18.
- El peso, especialmente en niños, no ha progresado en los seis últimos meses.
- La adherencia al tratamiento no sea satisfactoria.
- Las condiciones socioeconómicas no son las más adecuadas.
- Hay falta de compromiso de los padres con la patología.

### 1. Manejo de la patología respiratoria

Los pacientes con FQ presentan un deterioro lento, progresivo e irreversible de su función pulmonar; en cada visita el médico deberá realizar un interrogatorio exhaustivo y la evaluación longitudinal con la realización de estudios mínimos, que le permitan detectar precozmente su declinación, evitarla si es posible y establecer su grado de afectación.

Tabla 4. Clasificación del grado de afectación

Grado de severidad	Clínica o puntaje de Schwachman	Radiografía de tórax Puntaje de Brasfield	Oximetría de pulso	Estudio funcional pulmonar
Leve	75 – 64	25 – 20	> 94%	FVC > 80% FEV1 > 70%
Moderado	63 – 30	19 – 10	90 – 93%	FVC 60 - 79% FEV1 40 - 69%
Grave	< 29	< 9	< 89 %	FVC < 59% FEV1 < 39%

El seguimiento respiratorio debe apoyarse en el puntaje clínico de Schwachman, en las pruebas de imagen con sus scores, estudios bacteriológicos, de función pulmonar y análisis de gases sanguíneos.<sup>17</sup> (Ver Anexos)



Por tratarse de una enfermedad con alta morbi-mortalidad y afectación de varios órganos y sistemas, la evaluación clínica requiere de un equipo multidisciplinario, todos entrenados en los aspectos específicos de la FQ.	A-Ib
Los puntajes clínicos permiten cuantificar la severidad de la enfermedad, con el fin de establecer su pronóstico, pero no son de utilidad para determinar el manejo del paciente. <sup>8</sup>	✓
Para ello, se cuenta con las escalas de puntaje clínico de Schwachman, y puntaje radiológico de Brasfield, que permiten establecer el grado de severidad. Cuando ambos puntajes no establecen el mismo score, se debe considerar el más grave. <sup>14</sup>	✓
Si el score se establece como leve en el grado de severidad clínico del paciente y este tiene insuficiencia pancreática, inmediatamente se catalogará como moderado; además los pacientes colonizados crónicamente con <i>Pseudomonas aeruginosa</i> deben ser clasificados en un grado superior de severidad. <sup>18</sup>	✓
La tomografía permite detectar tempranamente cambios en el parénquima pulmonar; engrosamiento de las paredes bronquiales, tapones mucosos, bronquiectasias, bullas, áreas de fibrosis e infiltrados no observados en las radiografías. <sup>18</sup>	A-Ia
En el seguimiento de los pacientes con FQ, las pruebas de función pulmonar reflejan el estado y se correlacionan con la mortalidad en relación a la enfermedad pulmonar. El FEV1 es el más fuerte predictor de la muerte en pacientes con FQ. <sup>1</sup>	A-Ia
La oximetría de pulso es un método sensible y no invasivo, útil en los controles clínicos rutinarios; no obstante, para una adecuada evaluación de la oxigenación ventilación es necesaria la determinación de gases en sangre, la cual es un procedimiento que debe reservarse para aquellas situaciones en las que se valore la necesidad de adoptar nuevas conductas terapéuticas. <sup>18</sup>	A-IIa
Debe obtenerse un cultivo de esputo en cada visita de rutina y al inicio de una exacerbación respiratoria o cuando se sospeche de una. <sup>14</sup>	✓
El esputo es la muestra de elección en los pacientes de más de cinco años que pueden expectorar, en aquellos casos en que los pacientes no son productivos se recomienda la inhalación de soluciones hipertónicas con nebulizador ultrasónico, el hisopado faríngeo profundo, la aspiración endolaringea y la broncoscopia son otras alternativas disponibles. <sup>18</sup>	✓
Las manifestaciones clínicas de la enfermedad pulmonar en FQ son variables en su edad de inicio, intensidad, forma de presentación, por lo cual se deben realizar en forma periódica una serie de procedimientos mínimos para la evaluación del paciente; estos no son determinantes y deberán solicitarse de acuerdo a la necesidad y en forma individualizada. <sup>18</sup>	✓
El test de marcha está recomendado en FQ para el seguimiento y para la evaluación pre y post trasplante. <sup>18</sup>	IV-C

## A. Tratamiento

El tratamiento de la patología respiratoria se fundamenta básicamente en prevenir o controlar la progresión de la enfermedad para evitar o disminuir el daño pulmonar irreversible. Para ello contamos con las siguientes estrategias:

- Medidas de prevención
- Fisioterapia respiratoria
- Tratamiento antibiótico
- Tratamiento para el aclaramiento mucociliar

## Medidas de prevención

Los pacientes con FQ son más susceptibles a las infecciones que los niños normales de igual edad; por ello, es importante considerar las siguientes medidas:

Administración de todas las vacunas del Calendario Nacional de Inmunizaciones, incluyendo las vacunas para el sarampión, la vacuna antineumocócica conjugada o polisacárida, varicela y antigripal. <sup>14</sup>	A-Ia
La vacunación anual contra el virus de la influenza, previa a la estación invernal, se considera parte del tratamiento de rutina y debe indicarse a todo el grupo familiar.	✓
Los contaminantes ambientales son un actor de pronóstico importante de la evolución pulmonar. El tabaquismo materno aumenta la severidad y constituye un factor de mal pronóstico.	IV-C
Todo paciente nuevo que ingrese al centro de FQ debe ser tratado con las máximas medidas de control de infección hasta conocer la bacteriología de sus secreciones bronquiales.	A-Ia
Evitar la infección cruzada (salas de espera, en hospitalizaciones, etc.); se debe evitar las visitas innecesarias al centro de FQ.	✓
Se debe utilizar mascarilla durante la visita al centro de FQ.	✓
Control ambiental, evitar la exposición al humo del cigarrillo.	✓
Educación del paciente y su familia.	✓

## Terapia respiratoria

Las características del moco en la FQ condicionan a infecciones repetitivas, por lo cual se han desarrollado algunas estrategias que facilitan la eliminación de las secreciones:

La fisioterapia respiratoria tiene efectos inmediatos disminuyendo la obstrucción, favoreciendo el acceso de medicamentos inhalatorios a la superficie de la mucosa bronquial y a largo plazo ayuda a reducir el daño tisular.	A-Ia
La terapia respiratoria debe ser iniciada inmediatamente después del diagnóstico y por terapeutas capacitados. Las técnicas que se deben usar así como su frecuencia dependerán de la edad del paciente, del grado de afectación pulmonar y de las condiciones que mejor se adapten al paciente. <sup>16</sup>	✓
Terapia respiratoria convencional: drenajes bronquiales, percusión, vibración torácica, tos eficaz y respiración forzada.	✓
La terapia respiratoria debe ser dinámica, flexible y adaptable; se recomienda con una frecuencia de dos a tres sesiones por día e incrementar su frecuencia en los períodos de crisis o sobreinfección. <sup>14</sup>	✓

Los dispositivos de presión positiva han mostrado beneficios como complemento a la fisioterapia respiratoria en aquellos pacientes con un compromiso respiratorio moderado severo.	III-B
Ciclo activo de la respiración: combinan el control de la respiración, la expansión torácica y la técnica de la espiración forzada.	✓
Drenaje autogénico: control respiratorio, con el fin de alterar la frecuencia y la profundidad de la ventilación.	✓
Dispositivos de presión positiva: son mecanismos con una válvula unidireccional y una resistencia espiratoria (15-30 cm de H <sub>2</sub> O). La presión positiva espiratoria es un instrumento portátil y bien tolerado.	A-la
Dispositivos de presión positiva espiratoria oscilatoria: son instrumentos que producen una vibración en la vía aérea, ayudan a desprender el moco y facilitan su movimiento hacia la tráquea.	✓
Dispositivos eléctricos de compresión torácica de alta frecuencia: chaleco vibrador, el cual se aplica conectado a una bomba mecánica que genera un flujo de aire oscilatorio entre 5 Hz y 20 Hz.	✓
Ventilador intrapulmonar percusivo: es un instrumento que combina la percusión torácica interna de miniestallidos de aire a 200 – 300 ciclos por minuto a través del efecto Venturi y la penetración de un aerosol continuo.	✓
La actividad física facilita la eliminación de secreciones en la vía aérea y previene la aparición de osteoporosis <sup>16</sup>	✓
Para prescribir un programa de ejercicio, se debe valorar la capacidad funcional de cada paciente mediante una prueba de esfuerzo.	A-la

## Inhaloterapia

Su eficacia depende del depósito de los aerosoles en las vías aéreas, el cual está mediado por mecanismos de impactación, sedimentación y difusión, que dependen del tamaño y velocidad de las partículas.<sup>19</sup> Para la administración óptima de los medicamentos utilizados en FQ, se recomiendan los sistemas nebulizadores tipo jet reutilizables, con mecanismo de doble válvula (inspiratoria – espiratoria) y resistente al sistema de autoclave, en conjunto con un compresor nebulizador de alto flujo compatible con el sistema de nebulización, nunca los ultrasónicos.<sup>14</sup>

La duración de la nebulización depende de la viscosidad del medicamento, la edad del paciente, la técnica de respiración y el estado de la pipeta o ampolla nebulizadora; generalmente duran 20 a 30 minutos.	✓
Se recomienda una pipeta o ampolla nebulizadora para cada medicamento, los pacientes menores de tres años utilizarán la pipeta o ampolla nebulizadora con máscara; a partir de esta edad, debe utilizarse con boquilla y pinza nasal. <sup>19</sup>	✓
El paciente deberá estar sentado y despierto; la técnica adecuada consiste en respiración activa, profunda, lenta, controlada y diafragmática, con una apnea de 2-3 segundos al final de la inspiración.	✓
La correcta ubicación de la boquilla será en la cavidad bucal, sobre la lengua, entre los dientes y fijándola con los labios bien sellados a su alrededor.	✓
La limpieza de la pipeta o ampolla nebulizadora es básica para prevenir la contaminación y se recomienda hacerla después de cada uso. Para ello se utilizará agua y detergente, se enjuagará bien y se sumergirá en una solución de ácido acético, o hervir el equipo por 10 minutos.	✓

La limpieza externa del compresor nebulizador, se la realiza con paños limpios y se procederá de acuerdo a las indicaciones del fabricante. Cuando no se utiliza el compresor nebulizador, se debe cubrirlo con una pieza de tela de algodón (nunca con nailon), misma que deberá ser lavada con frecuencia. <sup>14</sup>	✓
--	---

## Tratamiento antibiótico

El tratamiento antibiótico agresivo de la infección es clave en el aumento de la sobrevida. La duración del tratamiento endovenoso puede variar entre 10 y 21 días de antibióticos;<sup>20</sup> las dosis de antibióticos que se emplean son más altas de lo habitual, con el fin de lograr concentraciones eficaces en las secreciones bronquiales, ya que los pacientes presentan un mayor volumen de distribución y un aclaramiento renal aumentado para muchos de los antibióticos utilizados. <sup>16</sup>

El inicio del tratamiento antibiótico está justificado ante la presencia de una exacerbación de la enfermedad pulmonar. El objetivo del tratamiento es volver a la situación basal clínica y funcional que tenía el paciente antes de la exacerbación.

No existen criterios uniformes para definir la severidad de una exacerbación, pero se describen varios síntomas o signos cuya presencia en mayor o menor número pueden graduar la intensidad de la misma y, por lo tanto, su tratamiento. A continuación, se resume los diferentes parámetros destinados a categorizar la intensidad de una exacerbación.

Tabla 5. Categorización clínica de las exacerbaciones respiratorias

Parámetro de evaluación	Exacerbación leve	Exacerbación moderada	Exacerbación severa
Cambios en la cantidad y calidad se las secreciones bronquiales	Sí	Sí	Sí
Semiología pulmonar obstructiva	Posible	Sí	Sí
Crepitaciones	No	Posible	Sí
Hemoptisis	No	No	Sí
Insuficiencia respiratoria aguda	No	No	Sí
Cambios radiológicos (ocupamiento alveolar, impactación mucosa, atelectasia)	No	Sí	Sí
VEF < 10% valor basal	No	Sí	Sí
Tratamiento	Oral	EV ambulatorio/ Hospitalizado	EV hospitalizado
Recomendación		<b>Descartar ABPA</b>	<b>Descartar ABPA</b>

## Manejo de las infecciones virales

En el caso de una infección viral sin síntomas respiratorios bajos o con síntomas leves, se debe administrar antibióticos que cubran *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae* (amoxicilina/ácido clavulánico, como alternativa, macrólidos). Si hay antecedentes de infección por *Pseudomonas aeruginosa* se puede usar clorhidrato de ciprofloxacina por dos semanas. Frente a infección por influenza iniciar en las primeras 48 horas Oseltamivir cada 12 horas por cinco días.<sup>18</sup>

## Manejo de las infecciones bacterianas

Las exacerbaciones moderadas a severas y aquellas leves sin respuesta favorable en 48 horas a los antibióticos orales requieren tratamiento endovenoso en aislamiento. Se recomienda recolectar una muestra de esputo para estudio bacteriológico antes de la administración de los antibióticos. El tratamiento antibiótico de inicio dependerá de los antecedentes en cultivos previos.

De acuerdo con los patrones bacteriológicos de la colonización o infección pulmonar por *Pseudomonas aeruginosa*, se deben diferenciar los conceptos de colonización inicial con o sin signos de infección, colonización esporádica o intermitente y colonización crónica en fase estable o en fase de exacerbación.

**Tabla 6. Definiciones para el manejo de las exacerbaciones respiratorias**

Término utilizado	Definición
<b>Colonización pulmonar</b>	Presencia de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> en el árbol bronquial, sin signos directos (inflamación, fiebre, etc.) o indirectos (respuesta antibiótica específica) de infección y daño tisular.
<b>Colonización crónica por <i>Pseudomonas aeruginosa</i></b>	Presencia de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> en el árbol bronquial, por al menos seis meses, basados en al menos tres cultivos positivos con al menos un mes de intervalo entre ellos. Sin signos directos o indirectos de infección y daño tisular, como se mencionó anteriormente.
<b>Infección pulmonar por <i>Pseudomonas aeruginosa</i></b>	Presencia de bacterias en el árbol bronquial, con signos directos e indirectos de infección y daño tisular. La infección también puede ser diagnosticada sobre la base de una respuesta positiva de anticuerpos en al menos dos exámenes de pacientes que no expectoren y presenten cultivos bacterianos negativos.
<b>Infección pulmonar crónica por <i>Pseudomonas aeruginosa</i></b>	Presencia de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> en el árbol bronquial por al menos seis meses, basadas en al menos tres cultivos positivos con al menos un mes de intervalo entre ellos, con signos directos o indirectos de infección y daño tisular. Como en el caso anterior, se puede diagnosticar por dos exámenes con respuesta positiva de anticuerpos.
<b>Terapia de mantenimiento</b>	Terapia antibiótica prolongada, continua o intermitente, administrada aún si los síntomas clínicos son discretos y los signos de exacerbación aguda de la enfermedad pulmonar están ausentes.
<b>Terapia antibiótica profiláctica</b>	Uso de antibióticos antes que la <i>Pseudomonas aeruginosa</i> haya sido detectada, de manera de prevenir la colonización y la infección.
<b>Terapia antibiótica a demanda</b>	El uso de antibióticos solo cuando los síntomas y signos de exacerbación aguda pulmonar estén presentes.

En un paciente con cultivos previos negativos, se recomienda iniciar el tratamiento con Cloxacilina + Amikacina + Ceftazidima hasta la llegada del cultivo. Si el cultivo es negativo, se recomienda completar dos semanas con el tratamiento iniciado; sin embargo, si el cultivo es positivo, el tratamiento debe adecuarse al microorganismo encontrado y su antibiograma. <sup>18</sup>

**Tabla 7. Recomendaciones antibióticas para agentes bacterianos habituales en FQ**

Comentario	Tratamiento de elección	Tratamiento alternativo	Duración	Ref.
<i>Haemophilus influenzae</i>	TMP/SMX 160 / 800 mg Oral c/12 h	Cefotaxima 150 – 200 mg/kg/día EV c/6 h	2-3 semanas	14
<i>Staphylococcus aureus</i>	TMP/SMX 160 / 800 mg oral c/12 h	Vancomicina (solo en <i>Staphylococcus aureus</i> meticilino resistente). Linezolid (Solo en <i>Staphylococcus aureus</i> con sensibilidad disminuida a vancomicina.)	2-3 semanas	14
Primer cultivo positivo con <i>Pseudomonas aeruginosa</i> sin clínica	Clorhidrato de ciprofloxacina 30 mg/kg/día cada 12 horas + tobramicina inhalatoria, 300 mg/2 veces al día o Colistimetato de sodio 1-2 mU/12 h inhalado	Tratamiento EV con dos fármacos + Tobramicina 300 mg/12 h inhalado o Colistimetato de sodio 1-2 mU/12 h inhalado	3 semanas	
	Continuar el antibiótico inhalado	Continuar el antibiótico inhalado	3-12 meses	
Primer cultivo positivo con <i>Pseudomonas aeruginosa</i> e infección aguda	Tratamiento EV con dos fármacos + Tobramicina 300 mg/12 h inhalado o Colistimetato de sodio 1-2 mU/12 h inhalado		3 semanas	21
	Continuar el antibiótico inhalado	Continuar el antibiótico inhalado	3-12 meses	
Infección bronquial crónica con <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (esputo purulento)	Tobramicina 300 mg/12 h inhalado en ciclos alternos de 28 días o Colistimetato de sodio 1-2 mU/12 h inhalado + un ciclo de 3-4 semanas de ciprofloxacina oral cada 3-4 meses	Ceftazidima 1 g/ 12 h inhalada	Prolongar tratamiento de manteni- miento	
		Aztreonam 1 g/12 h inhalada		
		Imipenem 1 g/12 h inhalada		
		Amikacina 250 mg/12 h inhalada		

Exacerbación bronquial con <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ceftazidima 150 – 300 mg/kg/día + Amikacina 15 – 30 mg/kg/día	Tratamiento EV con dos fármacos según cultivo	2 y 3 semanas	17
--	---	---	---------------	----

El <i>Haemophilus influenzae</i> produce colonización crónica y deterioro significativo de la función pulmonar. Es difícil de cultivar, se debe sospechar su presencia cuando a la microscopía se observen diplococos Gram negativos. <sup>14</sup>	A-Ia
En un estudio multicéntrico (Stutman y col) con Cefalexina administrada a 119 niños durante cinco años, se demostró una menor tasa de colonización con <i>Staphylococcus aureus</i> ; sin embargo, la tasa de colonización se incrementó de 13% en el grupo control a 25% en el grupo tratado con Cefalexina.	B-Ib
No está indicado tratamiento profiláctico para <i>Staphylococcus aureus</i> , ya que se ha demostrado que aumentar la prevalencia de infección por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . <sup>22</sup>	B-Ib
Los pacientes crónicamente infectados con <i>Pseudomonas aeruginosa</i> presentan más síntomas respiratorios, mayor deterioro clínico y de su función respiratoria, así como mayor daño estructural en los estudios radiológicos, con menor supervivencia.	III-B
En 2005, se publicó el primer consenso español sobre el tratamiento antibiótico contra la colonización por <i>P. aeruginosa</i> , donde quedan reflejadas las siguientes indicaciones: Si se detecta la aparición de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , tratamiento precoz y agresivo con antibióticos inhalados y antibióticos por vía oral o intravenosa. Tratamiento de mantenimiento con antibióticos inhalados, con o sin antibióticos orales o intravenosos. Tratamiento de las exacerbaciones pulmonares con antibióticos orales o intravenosos. <sup>17</sup>	A-Ia
Los antibióticos nebulizados han demostrado reducir la tasa de deterioro pulmonar, la frecuencia de hospitalizaciones, la necesidad de antibióticos endovenosos y la carga bacteriana en las secreciones bronquiales. <sup>19</sup>	✓
Se asume que la <i>Pseudomonas aeruginosa</i> está erradicada cuando en al menos tres cultivos consecutivos en un período de seis meses no se vuelve a cultivar; si pasado este período se presenta nuevamente, se debe repetir el tratamiento descrito anteriormente. <sup>14</sup>	✓
Todo paciente colonizado crónicamente por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> debe ser considerado para la terapia supresiva, la cual puede ser por vía oral, nebulizada, endovenosa o combinadas.	A-I a
Cuando se administra tobramicina inhalatoria en combinación con ciprofloxacino oral se alcanza un 80% de erradicación en los pacientes recién infectados y una disminución considerable de las colonias bacterianas en los pacientes colonizados crónicos.	III-B
Colistimetato de sodio nebulizado está indicada para el tratamiento de infecciones pulmonares causadas por cepas de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistentes o no a tobramicina en pacientes con fibrosis quística. <sup>23</sup> La dosis dependerá de la gravedad y tipo de infección, y de la edad, peso y función renal del paciente. <sup>24</sup>	A-I a

El tratamiento de mantenimiento tiene como objetivos prevenir la infección o colonización crónica por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , disminuir el número y la gravedad de las exacerbaciones pulmonares y entretener el círculo infección-inflamación que conduce al daño pulmonar irreversible, y disminuir el desarrollo de resistencia a los antibióticos. <sup>17</sup>	✓
La administración rutinaria y trimestral de antibióticos intravenosos es defendida por médicos daneses que informan menor descenso en la función pulmonar con dicha terapia y mejoría en la supervivencia de los pacientes. Sin embargo, un informe posterior del mismo centro describió un aumento en la frecuencia de bacterias patógenas, principalmente <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , con resistencia a los antibióticos comunes.	C-Ib
La mayoría de los estudios han demostrado la eficacia del antibiótico nebulizado para la terapia supresiva en el paciente clínicamente estable, colonizado crónicamente con <i>Pseudomonas aeruginosa</i> y para tratar la colonización/infección o erradicar la primera infección.	A-Ia
Preparaciones para uso intramuscular o endovenoso en casos particulares pueden utilizarse en nebulización; su menor eficacia y mayores efectos secundarios como ototoxicidad, broncoconstricción e irritación laríngea limitan su uso. No existe suficiente evidencia médica que recomiende su práctica y uso habitual. <sup>25</sup>	A-Ia

## Infecciones por microorganismos poco habituales

En los últimos años, varias especies Gram negativas nuevas, intrínsecamente resistentes, como *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*, etc., se han hecho más comunes en los pacientes con FQ. Tampoco es raro encontrar *Aspergillus*, *Cándida albicans*, y micobacterias atípicas. Todo ello podría deberse al incremento de la expectativa de vida, el uso frecuente de antibióticos y de medios más selectivos que permiten el aislamiento de nuevas especies bacterianas.

Tabla 8. Recomendaciones antibióticas para agentes bacterianos poco habituales en FQ

Bacteria	Tratamiento de elección	Tratamiento alternativo	Ref.
<i>Burkholderia cepacia</i>	Meropenem + TMP– SMX o clorhidrato de ciprofloxacino	Minociclina, cloranfenicol y ceftazidima	17
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Doxicilina o minociclina + TMP – SMX	Moxifloxacino y levofloxacino	12
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	Cloranfenicol, minociclina	Ciprofloxacina, moxifloxacino, levofloxacino imipenem y meropenem	12



<i>Burkholderia cepacia</i> : en general se asocia a un mayor y rápido deterioro de la función respiratoria, especialmente en adolescentes y adultos. Su incidencia es baja en Latinoamérica, tal vez por la corta edad de los afectados. Una vez aislada, debería indicarse tratamiento con antibióticos en aerosol o endovenosos, según antibiograma. A menudo es resistente a todos los antibióticos. <sup>17</sup>	✓
Los estudios epidemiológicos han tratado de asociar la presencia de patógenos como <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> y <i>Achromobacter xylosoxidans</i> con la morbimortalidad, pero no han podido establecer su correlación entre infección y pronóstico; sin embargo, su prevalencia es mayor en adultos con pobre función respiratoria y mayor número de exacerbaciones pulmonares.	IV-C
La colonización o infección por <i>Cándida albicans</i> se encuentra entre el 50% a 75% de los pacientes con FQ y es considerado un comensal, por lo cual no requiere tratamiento.	B-IIa
Las <i>micobacterias atípicas</i> más frecuentes en FQ son: <i>Mycobacterium avium complex</i> , para su tratamiento se recomienda claritromicina, rifampicina, rifabutina, etambutol y estreptomina; para el tratamiento del <i>Mycobacterium abscessus/fortuitum</i> se recomienda cefoxitina, amikacina y claritromicina; y para el <i>Mycobacterium kansasii</i> está indicado isoniazida, rifampicina y etambutol. <sup>2</sup>	✓

### Tratamiento para el aclaramiento mucociliar

La enfermedad respiratoria en pacientes con FQ está caracterizada por obstrucción de las vías respiratorias por acumulación de secreciones purulentas, las propiedades viscoelásticas anormales de las secreciones en estos pacientes atribuidas principalmente a dos macromoléculas: las glucoproteínas del moco y al ácido desoxirribonucleico libre procedente de la destrucción del núcleo de polimorfonucleares. Para facilitar su aclaramiento, se han desarrollado algunos medicamentos que revisaremos a continuación.

Broncodilatadores: el uso de $\beta_2$ agonistas se basa en que aproximadamente el 50%-60% de los pacientes con FQ tienen hiperreactividad bronquial. Los $\beta_2$ tienen efecto directo en la relajación de la musculatura lisa y aumentan la frecuencia del barrido ciliar; sin embargo, el aumento de la viscosidad del esputo puede disminuir este beneficio potencial, lo que hace que la respuesta a $\beta_2$ sea variable. Su uso está justificado en pacientes con hiperreactividad bronquial, en las exacerbaciones respiratorias, previo a la terapia respiratoria, el ejercicio <sup>16</sup> y a libre demanda en aquellos pacientes que presentan clínicamente sibilancias y que demuestran respuesta broncodilatadora significativa. Los medicamentos más usados son albutamol o la combinación de salbutamol con bromuro de ipratropio.	B-IIb
Mucolíticos: la desoxirribonucleasa recombinante humana tipo I (rh DNasa/Dornasa alfa) ha demostrado aportar una mejoría de la función pulmonar y disminución del número de exacerbaciones, mejorando también la calidad de vida, ello debido a que disminuye la viscoelasticidad del esputo al desnaturalizar el ADN procedente de los neutrófilos. <sup>10</sup> Aunque su eficacia inmediata ha sido demostrada en los pacientes con afectación pulmonar leve - moderada, sus efectos a largo plazo sobre la función pulmonar o sobre los pacientes con enfermedad pulmonar avanzada y severa son más heterogéneos. Está indicado en todos los pacientes con FQ. <sup>26</sup>	A-Ia

La dosis que debe emplearse de rh DNasa/Dornasa alfa es de 2,5 mg sin diluir una vez al día todos los días; sin embargo, pacientes mayores de 21 años o con una FVC > 85% pueden beneficiarse de dos administraciones diarias, <sup>27</sup> previas a la nebulización o a dos inhalaciones del $\beta_2$ agonista y posteriores a una sesión de fisioterapia; debe transcurrir al menos media hora entre su administración y la de antibióticos inhalados. <sup>27</sup>	B-IIa
Restauradores del líquido de la superficie epitelial: el uso soluciones salinas de alta osmolaridad 3,5% y 7% (hipertónicas) sugiere que puede restaurar los niveles del líquido periciliar y mejorar la expectoración de secreciones respiratorias. <sup>3</sup>	✓
El suero salino hipertónico inhalado aumenta el aclaramiento mucociliar y mejora la función pulmonar en forma transitoria, pero no sostenida. La dosis que debe ser administrada es de 4 mL dos veces al día; sin embargo, por su efecto irritante, pueden incrementar la hiperreactividad bronquial, por lo cual se recomienda la administración de broncodilatadores antes de su uso. <sup>28</sup>	A-Ia
La administración de soluciones hipertónicas es una estrategia terapéutica que puede mejorar el <i>clearance</i> mucociliar y el FEV1; sin embargo, sus efectos clínicos y funcionales no se equiparan con la administración de rh DNasa. En la gran mayoría de los enfermos, no tiene efectos adversos o estos son menores.	A-Ib
La secuencia recomendada para el tratamiento inhalatorio según el Consenso Europeo es: <sup>19</sup> - Broncodilatador (salbutamol + bromuro de ipratropio nebulizado o presurizado) - Terapia respiratoria - Mucolíticos (rh DNasa y/o solución hipertónica) - Tiempo de espera 30 minutos a una hora antes de continuar con la siguiente nebulización - Antibiótico nebulizado (tobramicina inhalatoria o colistimetato sódico) - Corticoide inhalado u otra medicación indicada	✓
Antiinflamatorios: los corticoides orales: están indicados en la reagudización infecciosa que, a pesar de estar recibiendo tratamiento antibiótico apropiado, persiste con obstrucción bronquial; en estos casos, se sugiere iniciar prednisona 1- 2 mg/kg/día con un tope máximo de 40 mg/d durante 5-7 días. <sup>16</sup>	B-Ia
Corticoides inhalatorios: Están indicados en los pacientes que demuestren hiperreactividad bronquial, tanto desde el punto de vista clínico cuanto de laboratorio.	✓
Azitromicina: ha demostrado disminuir la tasa de exacerbaciones infecciosas y mejorar la función pulmonar en un promedio de 5,6% del FEV1 en adultos y fundamentalmente en niños. <sup>3</sup>	IV-C
Se recomienda iniciar azitromicina en pacientes que tengan o hayan tenido infección por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , tres veces por semana, una vez al día, en las siguientes dosis: Pacientes con un peso < 25 kg: 10 mg/kg/día; pacientes con peso entre 25-40 kg: 250 mg/día y en pacientes con un peso > 40 kg: 500 mg/día.	B-Ia

## B. Complicaciones

La incidencia de complicaciones en FQ se ha incrementado en la medida que se ha mejorado la expectativa de vida, aunque muchas pueden aparecer a temprana edad y puedan considerarse como parte de la evolución natural de la enfermedad.

- Estas complicaciones pueden resumirse en:
- Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA)
- Neumotórax
- Hemoptisis
- Sinusitis
- Atelectasias
- Bulas
- Bronquiectasias
- Cor pulmonale
- Infección por micobacterias atípicas

**a) Atelectasias:** la atelectasia lobar o segmentaria se presenta entre un 5% - 10% de los pacientes, especialmente adultos. Se produce por tapones de secreciones espesas o como complicación de una aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA).<sup>10</sup> Ocasionalmente pueden requerir broncoscopia con lavado y aspiración.

Se recomienda instaurar un tratamiento agresivo de fisioterapia respiratoria, broncodilatadores y antibióticos. La rh DNasa/Dornasa alfa inhalada o instilada directamente mediante broncoscopia está indicada en los casos en que las atelectasias no se resuelven con el tratamiento habitual.	✓
Se han obtenido buenos resultados con las instilaciones de rh DNasa a través del fibrobroncoscopio, en un estudio realizado por Slattery <i>et al.</i> utilizaron 2,5 mg de rh DNasa disueltos en 10 mL de suero fisiológico en tres niños con FQ de 8, 10 y 12 años, respectivamente, que presentaban atelectasia lobar que no respondía al tratamiento convencional (incluyendo rh DNasa en nebulización). Tras instilar rh DNasa a través del fibrobroncoscopio, se logró aspirar una gran cantidad de material mucopurulento resolviéndose el problema en los tres casos. <sup>2</sup>	✓

**b) Hemoptisis:** pueden ser de gravedad y recurrencia variable, desde esputos ocasionalmente manchados de sangre hasta la expectoración de una gran cantidad de sangre o de forma repetitiva en cuantía moderada. Cuando el sangrado supera los 250 cc en 24 horas hablamos de hemoptisis masiva. Este sangrado puede poner en peligro la vida del paciente, asociándose a una mortalidad del 50% - 85%. Su incidencia aumenta con la edad aproximadamente del 16% - 20% en los pacientes mayores de 18 años.<sup>29</sup>

El tratamiento de las hemoptisis masivas debe ser de entrada conservador, cediendo la mayoría de los casos de forma espontánea con el reposo y la instauración de un tratamiento adecuado para asegurar una oxigenación correcta y corregir los factores desencadenantes, generalmente infecciosos.	✓
---	---

Hospitalizar al paciente y mantenerlo monitoreado y en observación. Reposo en decúbito supino con cabecera elevada a 30 grados; cuando es posible determinar el sitio del sangrado, se recomienda colocar al paciente en decúbito lateral con el sitio sangrante hacia abajo.	✓
Suspender drogas potencialmente hemorrágicas o irritantes de la vía aérea (aspirina, antibióticos nebulizados, rh DNasa, etc.). Suspender la fisioterapia respiratoria.	✓
Indicar oxigenoterapia por cánula nasal o mascarilla según necesidad.	✓
Administrar vitamina K por vía IM (0,5 mg/kg dosis máxima 10 mg) en espera de exámenes y ácido tranexámico 30-50 mg/kg/día, fraccionados cada 6-8 horas, por vía IV.	✓
Realizar controles de hematocrito, hemoglobina y tiempo de coagulación (TP, TTP).	✓
Está indicada la transfusión sanguínea en caso de hemoptisis masiva con signos de inestabilidad hemodinámica.	✓
Si la hemorragia persiste, en un paciente hemodinámicamente estable, se debe realizar broncoscopia, con el fin de ubicar el sitio de sangrado, y de programar angiografía selectiva con embolización o eventualmente cirugía.	✓
La eficacia de la embolización para controlar el sangrado es del 75% en el primer intento, y aumenta en los siguientes. Esta técnica no está exenta de riesgos, pudiendo provocar serias complicaciones e incluso la muerte. Se pueden realizar hasta tres intentos en un mismo episodio, antes de recurrir a la cirugía y el trasplante. <sup>29</sup>	A-Ib

**c) Neumotórax:** su incidencia aumenta con la edad y en función directa a gravedad de la afectación pulmonar, llegando a padecer algún episodio hasta en el 20% de los pacientes en edad adulta. Suele ser secundario a la rotura de bullas o *blebs* subpleurales.<sup>29</sup>

Requiere siempre ingreso hospitalario para su control y tratamiento.

La actitud que se debe tener está en función del grado del neumotórax y recurrencia de los episodios. Cuando el neumotórax es laminar, de pequeño tamaño y no representa repercusión respiratoria evidente, se mantendrá al paciente en observación con reposo, oxigenoterapia por 24 horas y control radiológico evolutivo. Si al control el neumotórax se mantiene igual o ha disminuido, el paciente puede continuar el reposo y observación en su domicilio.	✓
Si el neumotórax inicialmente es superior al 20% del volumen del tórax afectado o compromete la función respiratoria, hay que colocar tubo de drenaje durante cinco a siete días y un máximo de 15.	✓
En caso de persistencia o recidiva, es preciso reseca las bullas por toracotomía o toracoscopia si es posible.	✓
La pleurodesis mecánica extensa o la instilación de sustancias esclerosantes debería evitarse para disminuir los riesgos en una futura cirugía del trasplante pulmonar. <sup>16</sup>	✓
En los niños, cuando no se consigue retirar el drenaje en dos semanas, se debe plantear la indicación quirúrgica por el riesgo de infección pleural (empiema). En adultos, generalmente con peor situación funcional y mayor riesgo quirúrgico, se tiende a ser más conservador, esperando hasta cuatro semanas. También se debe plantear la cirugía en aquellos pacientes que ya han tenido en el mismo lado más de dos episodios previos de neumotórax que precisaron drenaje. <sup>29</sup>	B-Ia

**d) Aspergilosis bronco pulmonar alérgica (ABPA):** es una reacción de hipersensibilidad al *Aspergillus fumigatus*; en los pacientes con FQ, se manifiesta principalmente en niños mayores y adultos con un rango de 6% – 25%. La prevalencia aumenta en pacientes mayores de seis años de edad, especialmente adolescentes, con función pulmonar disminuida e infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa*. Cuando se presenta en pacientes de menor edad, generalmente está asociada con la colonización por *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia* y *Cándida albicans*.<sup>2</sup>

### Criterios diagnósticos:

- IgE total >1000 UI (alto valor diagnóstico)
- Alza de los niveles >4v el basal que caen con el uso de corticoides
- Test cutáneo o IgE específica (+) a *Aspergillus fumigatus* (Alto valor diagnóstico)
- Anticuerpos IgG positivos a *Aspergillus*
- TAC con bronquiectasia central
- Si la IgE anual es >500 UI se debe solicitar IgE específica

<p><u>Corticoides sistémicos:</u> constituye el tratamiento principal, se indica prednisona 2 mg/kg/día (máximo 40 mg diarios) por dos semanas, luego 1 mg/kg/día por dos semanas. Reevaluar la respuesta con IgE sérica y Rx Tórax. Luego se recomienda pasar la prednisona a días alternos por 4 – 6 meses. La reducción de la dosis dependerá de la respuesta clínica y la serológica (IgE total). Puede haber recaídas entre el segundo y tercer año necesitando dosis altas por períodos más largos de tiempo.<sup>2</sup></p>	B-Ia
<p><u>Tratamiento antifúngico:</u> es complementario al tratamiento con corticoides. Los antifúngicos recomendados para el tratamiento de ABPA son: itraconazole: la dosis indicada en pacientes menores de 12 años es de 5 mg/kg/día, en pacientes mayores de 12 años se recomienda una dosis máxima de 400 mg y 200 mg/día, esto mientras dure el tratamiento con corticoides; el voriconazol es una buena alternativa al itraconazole. La anfotericina B nebulizada se usa en casos difíciles, su dosis 5-10 mg dos veces al día después de fisioterapia y previamente usar <math>\beta_2</math> agonista. Con estos medicamentos, se recomienda vigilar función renal y hepática.<sup>2</sup></p>	B-Ib

**e) Insuficiencia respiratoria:** es un signo de enfermedad pulmonar avanzada, los pacientes con FQ desarrollan fallo respiratorio hipoxémico, lo que conduce a una hipertensión pulmonar y a un *cor pulmonale*. Al mismo tiempo, la obstrucción de la vía aérea disminuye la capacidad vital, el volumen tidal y la ventilación alveolar, con un progresivo aumento del CO<sub>2</sub> y fallo respiratorio hipercápnico.

<p>El tratamiento inmediato de la insuficiencia respiratoria consiste en fisioterapia respiratoria agresiva, incluyendo técnicas de presión positiva intermitente, antibióticos apropiados orales, endovenosos o inhalados, drogas antiinflamatorias, incluyendo los esteroides y broncodilatadores, oxígeno suplementario, diuréticos, suplementos de potasio y drogas cardiotónicas si es necesario.</p>	✓
--	---

En los casos de hipercapnia severa, se puede administrar aminofilina o $\beta_2$ adrenérgicos endovenosos, pudiéndose también instaurar ventilación mecánica por vía endotraqueal o nasal.	A-Ia
La FQ está caracterizada por un déficit de ventilación-perfusión-difusión, produciéndose una enfermedad hipercapnica crónica, llegando así a un estado final de la enfermedad.	A-Ia
Los factores predictivos de mortalidad son: FEV1 y la PaO <sub>2</sub> , pero si los pacientes presentan además una PaCO <sub>2</sub> alta, la mortalidad es del 50% - 60% a los dos años.	A-Ia

### C. Oxigenoterapia y ventilación mecánica no invasiva

Cuando la enfermedad está muy avanzada o en las exacerbaciones respiratorias graves, el paciente sufre taquipnea con respiración superficial, como mecanismo compensador de la sobrecarga de los músculos respiratorios para vencer las importantes resistencias pulmonares. A pesar de ello, se produce una hipoventilación alveolar progresiva que conduce a hipoxemia y finalmente también a hipercapnia.

La oxigenoterapia crónica domiciliaria compensa la hipoxemia, pero no corrige la hipercapnia, incluso puede empeorarla si se incrementa rápidamente el aporte de oxígeno, en cuyo caso el paciente sufre signos y síntomas de hipercapnia severa. Cuando el paciente está hipoxémico solo durante el sueño, se puede indicar oxigenoterapia nocturna para mantener una Sat.pO<sub>2</sub> normal, siempre y cuando no retenga CO<sub>2</sub>.<sup>9</sup>

La oxigenoterapia domiciliaria se la puede suministrar mediante un concentrador de O<sub>2</sub> u oxígeno líquido, con un flujo de 1–3 l/min en la cánula nasal, así proporcionamos el aporte necesario de O<sub>2</sub> para corregir la hipoxemia sin generar hipercapnia. Es conveniente realizar durante una noche un registro con oximetría y capnografía para ajustar el tratamiento. Si el paciente tiene hipoxia o disnea diurna, se debe indicar oxigenoterapia continua (o tantas horas como sea capaz de tolerar) para evitar o retrasar la situación de *cor pulmonale*.<sup>17</sup>

La oxigenoterapia ha demostrado mejorar la sobrevida y calidad de vida, así como prevenir o postergar el desarrollo de cor pulmonar crónico y reducir la resistencia vascular pulmonar.	B-Ib
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Indicaciones para la oxigenoterapia ambulatoria, los valores hacen referencia a nivel del mar.</li> <li>- PaO<sub>2</sub> menor a 60 mm Hg o saturación de oxígeno menor a 90% respirando aire ambiente en niños mayores y adultos.</li> <li>- En lactantes, con saturación menor a 92%.</li> <li>- Hipertensión pulmonar de cualquier grado y <i>cor pulmonale</i>.</li> <li>- Saturación de oxígeno menor a 88% durante el ejercicio (no es un criterio absoluto).</li> <li>- Saturación de oxígeno menor a 88% durante el 10% del tiempo total del sueño.</li> </ul>	✓

<ul style="list-style-type: none"> <li>- Indicaciones para la ventilación mecánica no invasiva domiciliaria</li> <li>- Pacientes con FQ de moderada a severa, que requieren oxígeno nocturno, su indicación combinada mejora el intercambio gaseoso durante el sueño en mayor grado que la oxigenoterapia exclusiva.</li> <li>- Pacientes en espera de trasplante de pulmón como VMNI nocturna.</li> <li>- Complementario en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda secundaria a exacerbaciones infecciosas.</li> <li>- En pacientes con tos pobre y debilidad muscular, tiene un rol complementario en la terapia respiratoria.</li> </ul>	✓
--	---

## D. Trasplante pulmonar

El trasplante pulmonar es el tratamiento más agresivo indicado en la etapa terminal de la FQ, considerando que el 80% de la causa de muerte en esta población es la falla respiratoria. La FQ es la tercera indicación para trasplante pulmonar y representa el 29% de los trasplantes bipulmonares y el 15% de los 1.000 trasplantes de pulmón que se hacen anualmente en Estados Unidos.<sup>17</sup>

La FQ es la indicación más frecuente de trasplante pulmonar en niños; representa, en el registro internacional, el 55% de los trasplantes en el grupo de edad entre 6 y 11 años y el 69% en los niños entre 12 y 17 años. Hay evidencia firme de que el trasplante pulmonar aumenta la supervivencia de los niños afectados de FQ con enfermedad pulmonar grave.<sup>30</sup>

La indicación primaria de trasplante se hace cuando el paciente tiene una enfermedad terminal con una expectativa de vida no mayor de 18-24 meses y se han agotado todas las otras opciones terapéuticas. El objetivo secundario es mejorar la calidad de vida.

En nuestro país, no se realiza; sin embargo, debe ser considerado un procedimiento de excepción que debe ser evaluado en cada caso por un equipo multidisciplinario. Se puede considerar en pacientes en condición estable y con FEV1 inferior a 30%. Sin duda, esta es una de las decisiones más complicadas a la que se enfrentan los equipos de trasplante: valorar el momento adecuado para incluir a un paciente con FQ en lista de espera para trasplante.

Sin embargo, y en consideración de que la progresión de la enfermedad es muy variable y, por ello, en la práctica, la decisión para indicar un trasplante pulmonar considera las siguientes variables:

### **Paciente con FEV1 30% del predicho acompañado de:**

- Deterioro progresivo de la función pulmonar
- Aumento del número de hospitalizaciones
- Hemoptisis masiva
- Neumotórax recurrente

- Desnutrición progresiva
- Caída rápida del FEV1
- Hipoxemia: PaO<sub>2</sub> 55 mm Hg
- Hipercapnia: PaCO<sub>2</sub> 50 mm Hg
- Pronóstico de supervivencia estimada es del 50% a dos años
- Interconsulta más precoz en mujeres que tienen peor pronóstico

La evaluación pretrasplante requiere que el paciente sea admitido en el hospital, donde se le realizarán una serie de interconsultas con el equipo multidisciplinario. Esto permite realizar una adecuada calificación y selección de candidatos para este procedimiento, ello debido a las dificultades para la obtención de donantes adecuados, lo cual limita el número de trasplantes realizados. Por esto es importante realizar la selección del candidato idóneo. Sobre la base de esta experiencia, se han establecido las siguientes contraindicaciones para la realización de este procedimiento.

### **Contraindicaciones absolutas**

- Infecciones: VIH, hepatitis B o C, tuberculosis
- Disfunción orgánica mayor
- Enfermedad cardiovascular severa
- Enfermedad hepática: hepatitis infecciosa C
- Insuficiencia renal: clearance creatinina 50 ml/min.
- Compromiso de otros órganos mayores
- Disfunción familiar (no cumplimiento de tratamiento)
- Infección pulmonar con *Burkholderia cepacia genomovar III*

### **Contraindicaciones relativas**

- Colonización con *Stenotrophomonas maltophilia*
- Osteoporosis sintomática
- Artropatía relacionada a FQ
- Infección por hongos o micobacterias atípicas
- Cifoescoliosis severa
- Uso de altas dosis de corticoides
- Desnutrición u obesidad
- Ventilación mecánica
- Problemas psicosociales
- Drogadicción

Tras el trasplante pulmonar se produce una mejoría importante en la calidad de vida de los pacientes trasplantados. En España, las cifras de supervivencia al trasplante pediátrico están entre el 62% y el 70% a los 5 años y el 62% a los 8 años.



## Complicaciones postrasplante

- Bronquiolitis obliterante (causa principal)
- Rechazo agudo
- Infección: viral, bacteriana, hongos y protozoos
- Toxicidad por inmunosupresores
- Nefrotoxicidad
- Hipertensión
- Hirsutismo
- Hiperplasia gingival
- Diabetes
- Hiperlipidemia
- Enfermedad linfoproliferativa postrasplante
- Convulsiones

El paciente y la familia deben estar enterados de las implicaciones del trasplante; se debe enfatizar que este es un procedimiento de rescate, que permite mejorar la calidad de vida del paciente, pero no es la cura definitiva. Hasta que no se consiga una cura para los pacientes de FQ, el trasplante pulmonar es una opción terapéutica efectiva.

## 2. Manejo de la patología digestiva

El estado nutricional en los pacientes con FQ incide directamente en la mortalidad, la morbilidad y en el deterioro de la función pulmonar.

Es necesario tener en cuenta que no existen razones para aceptar el déficit nutricional como parte de la enfermedad, pues está demostrado que los genotipos para FQ no codifican para bajo peso, retraso puberal o falla de crecimiento.<sup>31</sup> Sin embargo, existen diferentes factores que favorecen la desnutrición en estos pacientes y que se resumen en la tabla a continuación, aún en presencia de una adecuada suplementación de enzimas pancreáticas.<sup>32</sup>

**Tabla 9. Mecanismos de desnutrición en pacientes portadores de fibrosis quística**

Mecanismos	Causas
↓ Ingesta	Anorexia (enfermedad crónica, reagudizaciones, medicamentos) Disfagia (reflujo gastroesofágico, esofagitis, sonda nasogástrica) Dificultad respiratoria Rechazo, aversión, trastorno de la conducta alimentaria Aporte insuficiente
↑ Requerimientos	Infección, inflamación, estrés Mayor trabajo respiratorio Aumento del gasto energético en reposo

↑ Pérdidas	Pérdidas fecales, esteatorrea Vómitos (reflujo gastroesofágico, tos) Expectoración (proteínas) Renales (glucosuria, proteinuria)
↓ Utilización	Hipoxemia crónica ↑ Metabolismo anaeróbico, acidosis

## A. Clasificación del grado de afectación

La anamnesis nutricional detallada permite identificar precozmente el grado de afección y de compromiso digestivo en diferentes etapas de la evolución de la enfermedad; por ello, es particularmente importante que se la realice cada tres meses durante los dos primeros años de establecido el diagnóstico, y luego una vez al año independiente de los otros controles.<sup>32</sup>

Tabla 10. Grado de afectación nutricional

Estado nutricional	Talla	P/E 0 – 2 años	P/T 0 – 2 años	IMC 2 – 20 años	Indicación
Adecuado	normal	≥ 90 %	> 90 %	> 25 Pc	Controles de rutina
En riesgo	< al potencial genético	≥ 90 %	90 – 85 %	10 – 25 Pc	Evaluación
		Sin ganancia o pérdida de peso			Suplementación dietética
Desnutrición	< 5 Pc	< 90 %	< 85 %	< 10 Pc	Rehabilitación nutricional

Durante la evaluación clínica nutricional se calcularán los índices antropométricos y se analizarán en forma integrada en los pacientes menores de 1 año de edad el índice Peso/Edad (P/E) por su mayor sensibilidad para detectar desnutrición. El índice Talla/Edad (T/E) se afecta si esta tiene mayor tiempo de evolución y debe valorarse en relación a la carga genética de estatura parental. Los índices de proporcionalidad del peso para la talla son el índice Peso/Talla (P/T= [peso actual/peso ideal] x 100) para niños de hasta 6 años y el índice de masa corporal (IMC= [peso/ talla<sup>2</sup>]) en los mayores. La evidencia indica que el IMC es un marcador sensible y de mayor correlación con la evolución de la función pulmonar en los pacientes con FQ mayores de 2 años.<sup>32</sup>

Dentro de la evaluación, se recomienda realizar los siguientes estudios:

- Hemograma, función hepática (transaminasas, gamma-glutamil transpeptidasa, fosfatasa alcalina, deshidrogenasa láctica, bilirrubinas), glucemia en ayunas, curva de tolerancia oral a la glucosa, creatinina, colesterol, triglicéridos, proteínas totales, albúmina, prealbúmina, calcio, fosfato, prueba de protrombina.

- Pruebas para valorar la absorción intestinal: esteatocrio en heces, coeficiente de absorción de grasas (van de Kammer), elastasa fecal o Sudan III modificado
- Determinación del nivel plasmático de vitaminas, especialmente de retinol (vitamina A), tocoferol (vitamina E) y vitamina D.
- Estudios de imagen: ecografía abdominal, gamma grama hepático, densitometría ósea > 12 años y cada tres años.

## **B. Tratamiento**

La detección del déficit nutricional es clínica; los exámenes de laboratorio suelen afectarse tardíamente, requiriendo un mayor control en los períodos de mayor riesgo nutricional, que son durante los primeros 12 meses después de hecho el diagnóstico de FQ o el primer año de vida en lactantes diagnosticados por tamizaje neonatal, en el período peri-pubertad (9 a 16 años en mujeres y 12 a 18 años en hombres), los cuales se caracterizan por un rápido crecimiento, alta demanda energética y menor adherencia al tratamiento, así como durante las exacerbaciones y/o sobreinfecciones, en las que aumentan los requerimientos y la pérdida a la vez que disminuye la ingesta.

Para ello, las estrategias de tratamiento son:

- Medidas de prevención
- Suplementación enzimática
- Suplementación nutricional
- Intervención nutricional

### **Medidas de prevención**

La educación a la familia y los pacientes favorece una mejor adherencia al tratamiento y debe realizarse desde el momento del diagnóstico, destacando la importancia del estado nutricional en el pronóstico de la enfermedad. También debe existir anticipación a las posibles intervenciones que se realizarán en el curso de la enfermedad, en forma clara, cercana y positiva. A continuación, las recomendaciones generales según el grupo etáreo.

Tabla 11. Recomendaciones nutricionales en el paciente con FQ por etapa

Etapa	Dieta	Suplementación	Vitaminas	Monitoreo
<b>Recién nacido.</b> Es necesario el amamantamiento frecuente, habitualmente se debe fortificar la lactancia para evitar la hipoproteinemia.	<b>Fórmula de inicio:</b> debe ser acompañada de enzimas pancreáticas de reemplazo (EPR), en dosis semejantes a las recomendadas para el caso de la leche materna. Se debe intentar conseguir una densidad calórica de 1 Kcal/ml.	Se recomienda la administración de cloruro sódico: 2 – 4 mmol/Kg/día, hierro 7 mg/día a partir del cuarto mes. Si fuera necesario, es posible aumentar la densidad energética proteica utilizando, oligopéptidos, dextrinomaltosa, triglicéridos de cadena media (aceite MCT), dextrinomaltosa MCT.	Vitamina K 3 gotas 1–2 veces/semana. Vitamina E: 25-100 mg/día. Multivitamínico: 24 gotas/día.	Nivel de proteínas, electrolitos y ganancia ponderal.
	<b>Fórmula hidrolizada:</b> está indicada cuando existe malnutrición. Tiene menor riesgo de causar hipoproteinemia, debido a que tiene parte de su contenido graso en forma de triglicéridos de cadena media. Deben ser acompañadas de EPR; la dosis es semejante a la recomendada para la fórmula de inicio.			
<b>Lactante 6 a 12 meses.</b> A los 6 meses de edad se debe considerar agregar sal a la dieta e incrementar el aporte calórico. Se requiere fortificar la alimentación; para ello es necesario incrementar su valor calórico y/o proteico.	Se debe mantener 150% del aporte recomendado para macronutrientes. Si el niño toma hidrolizado de proteínas de leche de vaca y la ganancia ponderal es buena, se puede realizar la reintroducción de proteínas enteras con fórmula de inicio.	Si la ingesta proteica no es adecuada, se puede realizar el cambio a fórmula de seguimiento. La densidad proteica de estas fórmulas es mayor.	Vitamina K 3 gotas 1 – 2 veces/semana. Vitamina E: 50 -100 mg/día Multivitamínico: 24 gotas /día	Nivel de proteínas, electrolitos y ganancia ponderal

<p><b>Niños 2 a 6 años.</b> En esta edad es importante establecer cuatro comidas fijas, con adición de una o dos colaciones si es necesario, recordando que toda alimentación debe ser precedida por la dosis indicada de ERP.</p>	<p>Se recomienda hacer recetas utilizando alimentos de la dieta (leche, yogur, helado, etc.) o bien utilizar fórmulas fortificadas 1 Kcal/ml. En caso necesario, es posible utilizar fórmulas hipercalóricas infantiles.</p>	<p>Durante el segundo año se puede suplementar de modo semejante al del primer año.</p>	<p>Vitamina K 5 gotas 1 – 2 veces/semana. Vitamina E: 100-400 mg/día Multivitamínico: 24 gotas/día.</p>	<p>Curva ponderal, nivel de electrolitos en sangre sobre todo en verano. Vigilar la ingesta calórica y hábitos dietéticos.</p>
<p><b>Niños de 6 a 12 años.</b> Se deben establecer horarios de comida, y prestar atención a la influencia del medio ambiente y la televisión en los hábitos alimentarios.</p>	<p>Se deben adicionar alimentos hipercalóricos ricos en sal, preferentemente elaborados (empanadas, pudines) y alimentos de procedencia animal siempre acompañados de alimentos de procedencia vegetal. Se puede fortificar los guisos y comidas con aceites vegetales (maíz, canola, maravilla, soya) o marinos (Ricos en AG Omega 3), con porciones controladas de alimentos ricos en lípidos, con fuentes proteicas naturales (cárneos, lácteos) y carbohidratos de preferencia complejos (almidones, cereales).</p>	<p>Se pueden usar suplementos nutricionales diseñados para pacientes adultos. En caso de afectación respiratoria, se debe aumentar la densidad energética de los alimentos</p>	<p>Vitamina K 5 gotas 1 – 2 veces/semana, Vitamina E: 100-400 mg/día (según niveles). Multivitamínico: 24 gotas/día ó un comprimido al día.</p>	<p>Ingesta calórica, hábitos dietéticos, curva ponderal.</p>

<p><b>Adolescentes y adultos</b> Se debe prestar especial atención al riesgo de desarrollar diabetes y enfermedad hepática. El objetivo es lograr un aporte del 150% del aporte diario recomendado (RDA) y procurar que el paciente sea capaz de realizar un autocontrol de la ingesta de nutrientes</p>	<p>Dietética: los consejos deben ser dirigidos a los pacientes. Se debe aumentar los aportes energéticos proteicos sin aumentar el volumen de la ingesta. Para lograrlo se puede enriquecer los alimentos usando cremas, salsas en carnes, pescados y/o añadiendo aceite a vegetales, patatas etc.; los frutos secos son alimentos con alta densidad calórica. Enseñar a elegir los <i>snacks</i>: en ocasiones, pueden suponer un 35% de la ingesta energética: pizzas, empanadas. Asegurar los aportes lácteos.</p>	<p>Se recomiendan los hiperproteicos e hipercalóricos. En caso de intolerancia a hidratos de carbono, se elegirá una fórmula adecuada.</p>	<p>Vitamina K 5 gotas 1 – 2 veces/semana. Vitamina E: 100-400 mg/día (según niveles). Multivitamínico, 2 tabletas día.</p>	<p>Ingesta calórica, hábitos dietéticos, curva ponderal, tolerancia metabólica a los hidratos de carbono, frecuencia de las exacerbaciones respiratorias agudas</p>
--	---	--	--	---

Los estimulantes del apetito no están recomendados, pues no existe suficiente evidencia que recomiende su utilidad; con respecto a anabólicos, se ha postulado que el uso del acetato de megestrol puede mejorar el apetito, el peso y la masa corporal; sin embargo, posee importantes efectos colaterales; su uso no está aún consensuado y no se recomienda como parte del tratamiento de rutina.

<p>La dieta debe ser absolutamente libre, salvo situaciones de restricciones específicas por mal manejo de la absorción (intolerancia a la lactosa) o patologías asociadas (diabetes).</p>	<p>B-Ib</p>
<p>Cuando la intervención nutricional sobre la composición de la dieta y los hábitos no mejoran la evolución, se indicarán suplementos calóricos comerciales. Se ha demostrado su efectividad en períodos de inapetencia, pero se debe tomar en cuenta que son suplementos de la dieta y no reemplazos de las comidas.</p>	<p>B-Ia</p>
<p>El uso de hormona del crecimiento podría tener aplicación en un grupo seleccionado de niños con FQ logrando una mejoría pondoestatural, del apetito y de la síntesis proteica, su uso por ahora aún está restringido.<sup>33</sup></p>	<p>✓</p>

## Suplementación enzimática

Entre el 85% a 90% de los pacientes con FQ cursan con insuficiencia pancreática exocrina, lo que justifica la prescripción de multienzimas de alta concentración o enzimas pancreáticas de reemplazo (EPR), desde el momento del diagnóstico. Las EPR facilitan la digestión y absorción de los alimentos, principalmente de grasas, proteínas y azúcares [2 a] (B).<sup>19</sup>

Las EPR se presentan como cápsulas con esférulas gastro-protégidas que resisten la acidez gástrica, deben tomarse al inicio de las comidas. A los niños muy pequeños, se les puede abrir las cápsulas y mezclarlas en una bebida o un alimento ácido (zumo de manzana). Las EPR nunca se deben masticar, moler o ser administradas con lácteos.<sup>1</sup>

La dosis recomendada se calcula sobre la base del peso y, como referencia, se toma en cuenta la concentración de lipasa expresada en UI:<sup>14</sup>

- Lactantes: se recomienda de 2.000 a 4.000 UI de lipasa por cada 120 ml de leche artificial o materna (450 – 900 UI lipasa por gramo de grasa ingerido).
- Niños menores de 4 años: se indica 1.000 UI de lipasa/kg peso/ comidas principales y 500 UI de lipasa/Kg/colación.
- Niños mayores de 4 años y adultos: la dosis es de 1.500 UI de lipasa/Kg peso/comida principal y 500 UI de lipasa /Kg peso/colación.

Estas dosis son a título informativo, a veces son insuficientes y se pueden incrementar únicamente bajo el consejo del médico. Se recomienda no sobrepasar las 6.000 UI de lipasa/Kg peso/comida, pues dosis altas han sido asociadas a colonopatía fibrosante y estenosis colónica.<sup>12</sup>

En pacientes que requieren altas dosis de EPR, debe considerarse la posibilidad de hiperacidez gástrica; en estos casos, el uso de medicamentos que disminuyen la acidez gástrica (bicarbonato, anti-H2) está indicado.<sup>32</sup> A continuación se resumen las posibles causas de una respuesta inadecuada al tratamiento con EPR:

**Tabla 12. Factores que condicionan una inadecuada respuesta al tratamiento con EPR**

Factores dietéticos
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pobre ajuste de la dosis de EPR sobre comidas ricas en grasas</li> <li>- Ingesta de comidas rápidas ricas en grasas con inadecuada toma de EPR</li> <li>- Ingesta excesiva de jugos</li> <li>- Tiempo de alimentación mayor de 45 minutos</li> </ul>

**Pobre adherencia al tratamiento**

- Dificultades en la administración, especialmente en lactantes
- Factores psicosociales, especialmente en la etapa escolar
- Bajo apoyo de los maestros
- Negación al tratamiento durante la adolescencia
- La necesidad de no mostrarse diferente a sus amigos
- Deseo de perder peso

**Presencia de patologías gastrointestinales asociadas**

- Hiperacidez gástrica
- Reflujo gastroesofágico
- Malabsorción de lactosa
- Parasitosis, especialmente giardiasis
- Síndrome de intestino corto
- Enfermedad celiaca
- Enfermedades inflamatorias intestinales
- Sobre desarrollo bacteriano
- Enfermedad biliar

**Suplementación nutricional.**

El primer aspecto que se debe considerar entonces, como en todo plan nutricional, es el aporte de energía. Se aconseja superar aproximadamente en un 20% a 50% de las recomendaciones nutricionales de individuos sanos de igual edad. En consecuencia, la suplementación nutricional, se planifica de acuerdo a las consideraciones, en cuanto a aporte energético y de nutrientes que se detallan a continuación.

**Los macronutrientes**

Proteínas: deben aportar entre 15% - 20% del valor calórico total. Es importante asegurarse de que las proteínas aportadas sean de alto valor biológico. Tradicionalmente, se recomendaba una alimentación rica en proteínas para hacer frente a las pérdidas excesivas, debido a que no es frecuente la mala absorción proteica.	✓
Hidratos de Carbono: aportan el 45% – 48% del valor calórico total. Como en todo plan de alimentación saludable, se da preferencia de los hidratos complejos y fibra, evitando el consumo de azúcares simples. En los casos de insuficiencia respiratoria avanzada, su exceso puede empeorar la situación al aumentar la producción de anhídrido carbónico, por lo que puede ser necesaria su limitación; en estos casos, se incrementará la ingesta de proteínas.	✓



<p>Grasas: su aporte corresponde al 35% - 40%, de las cuales hasta un 10% corresponden a grasas saturadas y menos del 10% a grasas poli insaturadas y el resto a grasas monoinsaturadas. La adherencia al consumo de un porcentaje mayor de alimentos conteniendo ácidos grasos esenciales (omega 3 y omega 6) es mejor que aumentar el volumen de las porciones. La adición de triglicéridos de cadena media que no precisan del concurso de las secreciones biliares ni pancreáticas para su absorción, es un arma terapéutica útil para aumentar el aporte graso de la dieta aunque debería reservarse para los casos en que exista intestino corto, colestasis o esteatorrea grave de difícil control con fermentos; el inicio de su administración ha de hacerse de forma cuidadosa, empezando por 1 cc/kg/día y pudiendo aumentarse hasta 4 cc/kg. Permite enriquecer tanto las fórmulas como la alimentación complementaria. Debe usarse siempre en crudo. Numerosas fórmulas especiales están adicionadas con triglicéridos de cadena media (MCT).<sup>33</sup></p>	✓
<b>Los micronutrientes</b>	
<p>Vitaminas: las carencias vitamínicas son frecuentes en la FQ a consecuencia del arrastre de las mismas por esteatorrea o por su ingesta reducida debido a la anorexia, condición siempre presente en los pacientes. Las vitaminas hidrosolubles se absorben bien cuando el estado nutricional es adecuado. El aporte de vitamina C puede resultar beneficioso como antiinflamatorio.</p> <p>En los pacientes con insuficiencia pancreática es obligatoria la administración de vitaminas liposolubles (A, D, E, K), en general en forma de preparados multivitamínicos porque la absorción de las mismas es mayor de esta forma que por separado.</p>	✓
<p>Cloruro de sodio: es el ión más importante en el líquido extracelular. Si bien la mayoría de los pacientes con FQ tienen una apetencia particular por la misma, es conveniente desestimarla, ya que si el paciente desarrolla enfermedad hepática, renal o cardiovascular, necesitará dieta hiposódica y le será muy difícil de implementar. No obstante, en los meses de verano o en aquellos pacientes que realizan deportes, en que la sudoración aumenta en forma considerable, debe tenerse presente la posible necesidad de adicionar un extra por el riesgo de presentar hiponatremia y alcalosis metabólica por la pérdida de sal. Los requerimientos normales de sodio son 2-4 mEq/kg/día.</p>	✓
<p>Zinc: puede estar disminuido por la mala absorción de grasas, por lo que debe considerarse su suplementación, dada su importancia en el crecimiento, en la respuesta inmune y en otras muchas funciones corporales, como por ejemplo en el metabolismo de la vitamina A. La falta de niveles adecuados de zinc también se asocia a anorexia y pobre ganancia de peso. Existe consenso entre los expertos sobre la importancia de suplementar con zinc a los pacientes FQ. En la Conferencia Norteamericana de Fibrosis Quística de 2006, la dosis propuesta fue de 1 mg/kg/día en niños hasta un máximo de 15 mg/día, pudiendo llegar en adultos de 15 a 25 mg/día.<sup>34</sup> De todas formas, es oportuno recordar las fuentes naturales de este oligoelemento: carnes, pescados, frutos secos, semillas, lácteos.<sup>34</sup></p>	✓

Hierro: es un micronutriente de prevalencia variable en pacientes con FQ. Su déficit se relaciona con causas multifactoriales, así como a procesos propios de una enfermedad crónica, o por baja ingesta de productos que lo contienen tales como carnes rojas, carnes blancas, vísceras, espinaca, lentejas, lácteos y harinas fortificadas, o debido a pérdidas crónicas e infecciones recurrentes. La colonización por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> es un factor importante que condiciona el déficit de hierro, debido a que lo consume de forma preferencial. <sup>35</sup>	✓
Calcio: los adolescentes y adultos con FQ tienen una alta prevalencia de trastornos de la osificación que se manifiestan con fracturas espontáneas, de causa multifactorial (malnutrición, déficit de vitamina D o K, inflamación crónica, insuficiencia pancreática, menor absorción de calcio dietario, mayor pérdida asociada a sales biliares en esteatorrea, glucocorticoides en forma crónica e inactividad). Las recomendaciones de calcio en niños es de 1200 - 1300 mg por día y en adultos de 300 – 500 mg/día.	✓
Magnesio: los tratamientos prolongados con aminoglucósidos disminuyen su absorción, por lo que se recomienda su suplementación en estos pacientes. La recomendación no está consensuada y solo se acepta si su déficit está confirmado. Su administración debe ser alejada de las EPR y de las comidas, pues interfieren con su absorción.	✓
Taurina: es un aminoácido esencial, es decir que, en condiciones normales, su ausencia no produce alteraciones a corto plazo. Se ha descrito que, en pacientes de FQ, el tratamiento con taurina provocó un aumento de la absorción biliar de las grasas; el mecanismo por el cual actúa se basa en el hecho de que en los pacientes de FQ predominan los ácidos biliares glicoconjugados sobre los tauroconjugados, los glicoconjugados precipitan con mayor facilidad en un medio duodenal ácido, al estar disminuido el bicarbonato. La adición de taurina mejoraría el cociente tauro/glicoconjugados, al aumentar los tauroconjugados, insolubles en medio ácido, se incrementa la concentración micelar y secundariamente la solubilidad, lo que conlleva a una mejor absorción de las grasas. <sup>12</sup>	✓
Los suplementos calóricos: son frecuentemente usados para mejorar la ingesta calórica diaria, con el fin de favorecer el crecimiento ponderal, se debe tener en cuenta que los pacientes con FQ presentan un alto riesgo de desarrollar déficits de ácidos grasos esenciales (AGE), por lo cual debe garantizarse su suplementación generalmente a través de fórmulas fortificadas, jugos u otras fuentes energéticas.	✓
Todo paciente con insuficiencia pancreática requiere de suplementos con vitaminas liposolubles.	A-Ia
No existen datos que avalen efectos específicos en la absorción y del metabolismo de minerales en los pacientes con FQ, pero se ha documentado que existe una interrelación con las alteraciones nutricionales y con el deterioro pulmonar progresivo.	III-C
La deficiencia de AGE está caracterizada por niveles bajos de ácido linoleico (LA) y ácido docosahexaenoico (DHA); la deficiencia no es solo secundaria a malabsorción, sino que se ha planteado una alteración en el metabolismo de los ácidos grasos; esto debe ser considerado en pacientes con mala evolución nutricional. <sup>34</sup>	B-Ia

## Intervención nutricional

Los objetivos de la intervención nutricional son conseguir un estado nutricional óptimo que se refleje en un crecimiento normal en todas las edades, mejorar o mantener la función pulmonar, disminuir el proceso infeccioso crónico y el control de la inflamación, estimulando la respuesta inmune y reforzando la masa muscular.

**Tabla 13. Tipos de intervención nutricional en pacientes con fibrosis quística**

Categoría	Grupo afectado	Indicaciones	Ref.
Manejo habitual	Todos los pacientes con FQ	Educación nutricional, consejo dietético, enzimas pancreáticas en insuficiencia pancreática (IP), suplementación vitamínica (IP)	14
Guía anticipatoria	Pacientes en riesgo de desbalance energético que mantienen índice P/T >90% (IP severa, infección pulmonar frecuente, crecimiento rápido)	Monitoreo de ingesta dietética, apoyo en comportamiento alimentario	14
Intervención de apoyo	Pacientes con disminución de la velocidad de crecimiento o índice P/T entre 85% y 90%	Todas las anteriores y suplementos calóricos	14
Rehabilitación nutricional	Pacientes con índice P/T persistentemente <85%.	Todas las anteriores más alimentación enteral vía SNG o gastrostomía	14
Asistencia nutricional paliativa	Pacientes con índice P/T <75% o deterioro nutricional progresivo.	Todas las anteriores más alimentación enteral continua o nutrición parenteral total	14

La intervención nutricional se establecerá de acuerdo a las condiciones individuales de cada paciente, sus hábitos alimentarios y comorbilidades asociadas. El control periódico de peso y talla serán indicadores que permitirán establecer al paciente dentro de una categoría, misma que determina las pautas para el tipo de intervención que requiere.<sup>14</sup>

## Rehabilitación nutricional

Está destinada a pacientes en riesgo que no responden adecuadamente a la suplementación y que presentan signos de malnutrición; dentro de su estrategia está la nutrición enteral intermitente por sonda nasogástrica o por gastrostomía.

Nutrición enteral: esta medida debe ser compartida por todo el equipo médico y la familia. Para obtener resultados es necesario que se realice por tiempos prolongados. Entre los beneficios de la nutrición enteral están la mejora la composición e imagen corporal, el aumento del tono y fuerza muscular, la disminución de las exacerbaciones pulmonares y el desarrollo de los caracteres sexuales.	✓
Antes de iniciarse la nutrición enteral, se debe realizar una valoración de tolerancia a la glucosa. Su administración puede ser fraccionada o a débito continuo.	✓
La administración de ERP se realizará cada 3 – 4 horas durante una infusión continua, en caso de ser nocturna: 75% al inicio de la infusión y el 25% durante la última parte de la noche. <sup>31</sup>	✓
La sonda nasogástrica está recomendada en pacientes menores de dos años y por períodos cortos (menos de tres meses). Se debe asegurar una correcta colocación, cambiar el esparadrapo diariamente, evitar escoriaciones de la piel de la nariz y cambiar el punto de fijación.	✓
Gastrostomía endoscópica percutánea (GEP) está indicada en pacientes mayores de dos años, quienes requieren una intervención por un período superior a los tres meses. Generalmente se sugiere utilizar gastrostomías realizadas por vía endoscópica percutánea y con posterior colocación de un botón para alimentación enteral. Se debe mantener la zona limpia y seca, mover la cruceta y la sonda, no es aconsejable poner vendajes. El lavado exterior se lo puede realizar durante la ducha habitual, e internamente se debe limpiar la sonda introduciendo agua tibia después de las tomas. <sup>14</sup>	✓

### Asistencia nutricional paliativa

Está indicada en pacientes con deterioro nutricional progresivo que no han respondido adecuadamente a las intervenciones nutricionales previas; dentro de su estrategia está la nutrición enteral continua por gastrostomía o la nutrición parenteral total.

Gastrostomía: En un 5%-10% de los pacientes con FQ se requiere realizar gastrostomía, con el fin de garantizar un aporte continuo de nutrientes; para ello, existen dos técnicas: la quirúrgica, que puede ser transitoria o definitiva, asociada o no a cirugía antirreflujo, y la endoscópica. <sup>34</sup>	✓
La gastrostomía quirúrgica es técnicamente simple, pero requiere de una incisión en la pared abdominal bajo anestesia general. Dado que la mayoría de los candidatos son malnutridos y con múltiples problemas médicos, el riesgo y complicaciones son mayores.	✓
La gastrostomía endoscópica percutánea (GEP) ha probado ser un método seguro, rápido y popular, con menor morbimortalidad que la quirúrgica, y constituye actualmente el método más utilizado, aunque la inserción de GEP es simple, se puede asociar a complicaciones leves y graves, de modo que la selección de los pacientes y el cumplimiento de los requisitos son fundamentales para su instalación segura.	✓
Nutrición parenteral: constituye un método eficaz para mejorar el estado nutricional en pacientes desnutridos con FQ, pero, por ser un método invasivo no exento de complicaciones, su uso se limita a situaciones clínicas específicas en las cuales no pueda usarse la vía enteral o esta sea insuficiente y en general por períodos cortos: cirugías, trasplante de pulmón o hígado, síndrome de intestino corto. <sup>18</sup>	✓

## C. Complicaciones

Los pacientes con FQ pueden desarrollar una gran variedad de complicaciones digestivas y pancreáticas que contribuyen significativamente a la morbimortalidad de la enfermedad y que quedan resumidas en la siguiente tabla.

**Tabla 14. Tipos de complicaciones gastrointestinales**

Pancreáticas	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuficiencia pancreática</li> <li>• Pancreatitis</li> </ul>	
Nutricionales	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fallo del crecimiento</li> <li>• Malnutrición / Kwashiorkor</li> <li>• Edemas generalizados y anemia (lactantes)</li> <li>• Deficiencia de macronutrientes</li> </ul>	
Esófagicas	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• RGE</li> <li>• Esofagitis</li> <li>• Várices esofágicas</li> </ul>	
Intestinales	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Íleo meconial</li> <li>• Síndrome de obstrucción intestinal distal</li> <li>• Estreñimiento</li> <li>• Prolapso rectal</li> <li>• Colonopatía fibrosante</li> </ul>	
Hepatobiliares	
Extrahepáticas	Intrahepáticas
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Microvesícula</li> <li>• Dilatación vesicular</li> <li>• Colelitiasis</li> <li>• Estenosis del conducto biliar común</li> <li>• Colangiocarcinoma</li> <li>• Colangitis esclerosante</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Colestasis neonatal</li> <li>• Esteatosis</li> <li>• Cirrosis biliar focal, multifocal</li> </ul>

**a) Pancreatitis:** se presenta en un 15% en pacientes con suficiencia pancreática. Los enfermos con FQ pueden presentar episodios de pancreatitis aguda; en algunos casos estos episodios han sido la primera manifestación de la enfermedad, dado que suelen ocurrir en pacientes suficientes pancreáticos y sin afectación respiratoria. Recientemente se ha encontrado que un gran porcentaje de pacientes con pancreatitis crónica idiopática tienen mutaciones en el CFTR.

El tratamiento consiste en hospitalización y observación, analgesia, reposo intestinal y mantener una nutrición adecuada hasta la resolución del proceso, con dieta pobre en grasa

por vía enteral o parenteral antes de pasar a su alimentación, hidratación endovenosa, sonda nasoyeyunal y antiácidos de ser necesarios.

**b) Reflujo gastroesofágico (RGE):** la prevalencia de reflujo gastroesofágico en pacientes con FQ es alta, alcanzando al 25% - 30% de los mismos. En la patogenia del RGE en pacientes con enfermedad pulmonar crónica se han implicado distintos factores: aumento de la presión intraabdominal por la tos crónica, retraso del vaciamiento gástrico, uso de fármacos que disminuyen la presión del esfínter esofágico inferior y la adopción de determinadas posturas durante la fisioterapia respiratoria. Hay que pensar siempre en la existencia del mismo ante la exacerbación inexplicable de síntomas respiratorios o la aparición de broncoespasmo. El RGE, cuando predominan los síntomas digestivos, puede contribuir a la malnutrición por la disminución de la ingesta y los vómitos.

La prueba más sensible es la pH-metría intraesofágica de 24 horas. Para la valoración de una posible esofagitis, se requiere endoscopia con toma de biopsia esofágica. El tratamiento consiste en la administración de antagonistas H<sub>2</sub> (ranitidina: 4- 6 mg/kg) o inhibidores de la bomba de protones (IBP) (omeprazol: 1 mg/kg/d). El tratamiento quirúrgico está desaconsejado, debido a la alta incidencia de fracaso por la persistencia de tos crónica y a las posibles complicaciones respiratorias de la cirugía en estos pacientes.<sup>12</sup>

**c) Íleo meconial:** puede ocurrir en el período fetal con perforación e incluso peritonitis meconial intraútero, que se manifiesta al nacimiento con la presencia de calcificaciones peritoneales; de hecho, esta es, junto con una leve y poco frecuente ictericia colestásica, la única manifestación de la enfermedad a esta edad. La obstrucción se produce como consecuencia de un meconio anormalmente espeso (10% - 20% de los niños con FQ). El 90% de los pacientes con íleo meconial corresponden a insuficientes pancreáticos, pero existe un 10% con suficiencia pancreática y otras alteraciones como estenosis ductal y aplasia pancreática parcial. La obstrucción de la luz del intestino delgado puede verse complicada por vólvulo, atresia, perforación y peritonitis. Clínicamente cursa con afectación del estado general, distensión abdominal y vómitos biliosos, y requiere tratamiento quirúrgico, con realización de ileostomía, aunque algunos casos se pueden resolver con instilación de N-acetilcisteína en enema.<sup>12</sup>

**d) Síndrome de obstrucción intestinal distal (SOID):** el síndrome de obstrucción intestinal distal fue descrito por primera vez por Jensen en 1961 como equivalente a íleo meconial, para describir la obstrucción intestinal por contenido fecal impactado que ocurre en los pacientes con FQ después del período neonatal. El cuadro clínico cursa con dolor abdominal, masa fecal palpable y obstrucción intestinal parcial o completa por impactación de material fecal en íleo terminal o ciego. Se produce en pacientes que reciben dosis insuficientes de enzimas pancreáticas, pero también puede precipitarse por cambios bruscos en la dosificación de enzimas.

Rara vez ocurre en suficientes pancreáticos. La incidencia aumenta con la edad, desde un 2% en menores de cinco años hasta un 30% en pacientes de 30 años. Clínicamente, cursa con dolor en fosa ilíaca derecha que se exacerba con la ingesta; puede palparse una masa dura e irregular en esa zona, con distensión abdominal y peristaltismo visible cuando se produce un cuadro obstructivo completo. El diagnóstico es clínico y radiológico (Rx de abdomen simple, ecografía abdominal y tránsito de intestino delgado).<sup>14</sup>

El tratamiento en el cuadro de obstrucción completa consiste en hospitalización, prevenir o manejar la deshidratación, administrar soluciones evacuantes de polietilenglicol en forma anterógrada con vía oral o por sonda nasogástrica, la dosis es de 20 a 40 ml/kg. de peso/hora, sin sobrepasar 1L por hora, un tratamiento efectivo puede llegar a prolongarse por cuatro a seis horas y el objetivo final estará determinado por la evacuación de las deposiciones, resolución de los síntomas y desaparición de la masa palpable. Para evitar nuevos episodios es necesario un buen control de la esteatorrea, adecuada hidratación y el aporte de fibra en las dietas.<sup>12</sup>

**e) Estreñimiento:** se asocia con SOID, ocurre habitualmente en pacientes mayores; el tratamiento consiste en ajustar convenientemente la dosificación enzimática, aporte suficiente de fibra y laxantes suaves por vía oral y/o enemas.

**f) Prolapso rectal:** su incidencia en lactantes puede llegar al 20%, los factores predisponentes son malabsorción, desnutrición y constipación. Esta patología generalmente es reversible, su corrección quirúrgica es excepcional, y debe ser tomada en cuenta cuando se acompaña de hemorragia digestiva baja.<sup>14</sup>

**g) Invaginación:** se da en el 1% de los pacientes con FQ, con una edad media de presentación de nueve años. La presentación puede ser aguda o crónica, lo que dificulta la diferenciación con el SOID. Cursa con dolor abdominal, masa abdominal palpable y vómitos. Solo una cuarta parte de los pacientes presentan sangrado rectal. Puede llegar a ser fatal si no se trata precozmente. El enema con contraste hidrosoluble puede ser diagnóstico y terapéutico; si no se reduce por este medio, hay que recurrir a la cirugía.

**h) Apendicitis:** se presenta en un 5% de pacientes. La obstrucción del apéndice por impactación de moco puede dar lugar a absceso apendicular y perforación del mismo. El tratamiento, como en cualquier apendicitis, es quirúrgico.

**i) Colonopatía fibrosante:** al parecer está relacionado con megadosis de enzimas pancreáticas con cubierta entérica. Se ha descrito que puede comenzar como una diarrea con hematoquecia de difícil control, pero que evoluciona con engrosamiento de la pared del colon hacia estenosis colónica. El estudio histopatológico revela fibrosis de mucosa y submucosa y criptitis focal. La aparición de esta patología ha obligado a retirar la presentación de enzimas pancreáticas con altas dosis de lipasa y a recomendar que la dosis de esta no sea superior a 6.000 UI lipasa por kilogramo de peso corporal.<sup>12</sup>

**j) Compromiso hepatobiliar:** se estima entre 17% a 25% de los pacientes y las formas de presentación son variadas. La mejora de las expectativas de vida ha llevado a la aparición de nuevas complicaciones, más graves. Actualmente, la segunda causa de muerte tras la enfermedad pulmonar es la hepática. La evaluación es clínica y de laboratorio, apoyada en las imágenes necesarias que el caso amerite. No obstante, debe agregarse la necesidad en algunos casos de practicar biopsia. Las manifestaciones clínicas más frecuentes incluyen: esteatosis hepática, colestasis neonatal, cirrosis nodular focal, cirrosis multilobular y complicaciones del tracto biliar.

**Colestasis neonatal:** se ha reportado en menos del 2% de los pacientes con FQ y la mitad de ellos presentan íleo meconial.

**Cirrosis biliar:** es la lesión hepática más grave que puede evolucionar de una focal a una cirrosis biliar multilobular. Esta patología es el resultado del bloqueo de pequeños ductos biliares por secreciones anormales. Este bloqueo conduce a una colestasis crónica, inflamación, proliferación de los ductos biliares y fibrosis. La fibrosis se cree que es secundaria a la activación de las células estrelladas por citocinas proinflamatorias. La prevalencia exacta de la fibrosis focal en los pacientes con FQ se desconoce, porque es una entidad que clínicamente puede cursar de forma silente.

El ácido ursodeoxicólico (AUDC), en aquellos pacientes que presentan enfermedad hepática (histolisis, colestasis) utilizado en dosis de 15 a 20 mg/kg/día, ha demostrado una disminución de la ASAT, ALAT y GGT después de tres a 12 meses. El AUDC aumenta el flujo biliar a nivel del canalículo y ducto biliar y también protege contra ácidos biliares tóxicos. Aunque la utilización de este ácido es una mejora bioquímica, no existe evidencia de que disminuya la fibrosis, baje la presión portal o prolongue la vida.<sup>12</sup>

**Hipertensión portal:** se ha encontrado en el 0,1% de niños entre dos y cinco años, en el 1,7% de pacientes entre 18-24 años y en el 1,4% de pacientes mayores de 45 años. En general, su tratamiento no difiere de otras etiologías. En el caso del sangrado por várices esofágicas, debe preferirse la ligadura endoscópica. El uso de  $\beta$  bloqueadores como profilaxis secundaria al sangrado por várices es controvertido por la posibilidad de producir broncoespasmo. En pacientes con altas tasas de resangrado y/o presencia de hiperesplenismo severo asociado, debe considerarse la posibilidad de un *shunt* portosistémico como tratamiento de esta complicación (Ministerio de Salud - Chile, 2007).<sup>18</sup>

El desarrollo de hipertensión portal en pacientes con FQ generalmente se acompaña de un declive de la función pulmonar causada por la ascitis, *shunts* pulmonares y elevada presión en cavidades derechas del corazón. Antes del desarrollo de un severo daño pulmonar y hepático, estos pacientes deben ser remitidos a un centro de trasplante especializado.<sup>12</sup>



**Trasplante hepático:** debe considerarse esta opción en pacientes con cirrosis descompensada y previa inmunización para hepatitis A y B. En el adolescente, debe prevenirse la ingesta de alcohol para no acelerar el daño hepático, así como el uso de drogas hepatotóxicas.

### 3. Manejo de otras manifestaciones clínicas

El descubrimiento de nuevas técnicas diagnósticas y el desarrollo de la ciencia han permitido mejorar sustancialmente la expectativa de vida de los pacientes con FQ. Esto indudablemente ha mejorado la calidad de vida de los pacientes, pero también ha dado lugar al apareamiento de patologías asociadas a la enfermedad, las que revisaremos a continuación.

#### A. Alteraciones endocrinológicas relacionadas a fibrosis quística

Diversas son las alteraciones endocrinológicas que han sido reportadas en los pacientes con FQ, siendo la más importante la diabetes mellitus.

#### Diabetes asociada a fibrosis quística (DRFQ)

La diabetes relacionada con la FQ (DRFQ) tiene una prevalencia de 50% a 75 %, en pacientes mayores de 18 años de edad, con leve predominio en el sexo femenino. Los pacientes con FQ presentan un deterioro progresivo del páncreas conforme disminuye el número de células beta; suelen cursar con síntomas de hiperglucemia (no es frecuente la cetoacidosis), por lo que se cataloga como una diabetes específica, cuyo principal mecanismo es la insulinopenia. La DRFQ se presenta en los fenotipos graves, la progresión de la enfermedad induce cambios microvasculares en la retina y riñón.<sup>14</sup>

#### Criterios diagnósticos

El diagnóstico temprano de esta patología asociada se lo hace a través de la prueba de tolerancia a la glucosa PTOG, misma que se realiza mediante la administración oral de 1,75g/kg de glucosa con un máximo de 75 g, midiendo glucemia basal de ayuno y a los 120 minutos.

Está indicado en todos los pacientes a partir de los 10 años; en aquellos que iniciaron desarrollo puberal, en los que presentan deterioro de función pulmonar y/o del estado nutricional, falla de crecimiento y detención de pubertad, independiente de la edad. Debe realizarse anualmente y no es sustituible por la determinación de glucemia en ayunas ni por Hb glicosilada A1c, ello debido a que 35% de los pacientes con DRFQ tienen glucemia de ayuno normal y 5,7% una HbA1c normal al diagnóstico por PTGO.<sup>18</sup> La PTGO permite establecer cuatro tipos de alteraciones en el metabolismo de la glucosa.

Tabla 15. Tipos de alteraciones en el metabolismo de la glucosa

Tipo de alteración	Glucemia en ayunas	Glucemia a las 2 h
Tolerancia normal a la glucosa	≤110 mg%	≤ 140 mg%
Intolerancia a la glucosa en ayunas	< 126 mg%	141-199 mg%
Diabetes sin hiperglucemia	< 126 mg%	≥ 200 mg%
Diabetes con hiperglucemia en ayunas	≥ 126 mg%	≥ 200 mg%

En los pacientes con glucemia de ayuno alterada, debe repetirse la PTOG cada seis meses para detectar precozmente la intolerancia a la glucosa y tratarla; los pacientes con intolerancia a la glucosa y DRFQ deben ser referidos al especialista, endocrinólogo y/o diabetólogo, para su tratamiento.

Los criterios diagnósticos de DRFQ son los mismos que se utilizan para la población general; de acuerdo a los criterios de la American Diabetes Association (ADA):

- Síntomas clásicos + glucemia > 200 mg% (independiente del tiempo de ayuno)
- Dos glucemias de ayuno > 126 mg%
- Glucemia > 200 mg% a los 120 min, en PTOG (Prueba de tolerancia a la glucosa oral)

## Pautas de tratamiento

Los principios de las terapias de insulina y nutrición en la DRFQ difieren de aquellos usados en la diabetes mellitus tipo 1 y 2; por lo tanto, el manejo óptimo de esta patología se realiza con un equipo multidisciplinario junto a un diabetólogo y/o endocrinólogo. En ocasiones, la DRFQ puede ser intermitente y requerir tratamientos episódicos con insulina durante las exacerbaciones infecciosas.<sup>36</sup>

Los pacientes con DRFQ, a diferencia de otras formas de diabetes mellitus, no tienen restricción de hidratos de carbono, ni se restringe el horario de las comidas, pero debe considerarse el esquema insulínico utilizado para cubrir los horarios de acción máxima. <sup>36</sup>	✓
En términos generales, el manejo nutricional es similar al de otros pacientes con FQ sin DRFQ; la dieta es hipercalórica con un aporte de 100% a 150% RDA, y que le permita mantener un peso normal. Los edulcorantes no son necesarios y, si se utilizan, debe sustituirse el valor calórico del azúcar con azúcares complejos o lípidos. <sup>36</sup>	✓
Los beneficios del uso de insulina en pacientes con DRFQ se deben fundamentalmente a su efecto anabólico y a la mejoría en el control metabólico. Solo en pacientes con DRFQ obesos con fenotipos que determinan enfermedad leve, sin insuficiencia pancreática y antecedentes familiares de diabetes tipo 2, se plantea insulinoresistencia y el posible uso de hipoglucemiantes orales. <sup>36</sup>	✓

Los esquemas insulínicos que se deben utilizar incluyen insulinas para cubrir los requerimientos basales (NPH regular) y los bolos preprandiales (cristalina) para cubrir la ingesta. En niños no utilizamos insulinas lentas ni mezclas, por el riesgo de hipoglucemias y poca flexibilidad, respectivamente. <sup>36</sup>	✓
En las primeras etapas del desarrollo de la DRFQ, lo más frecuente son hiperglucemias posprandiales (intolerancia a glucosa); puede utilizarse bolos preprandiales de insulinas rápidas o ultrarrápidas; posteriormente cuando se establece la DRFQ es necesario agregar insulinas basales una a tres dosis según requerimientos y tipo de insulina utilizada. <sup>36</sup>	✓
El manejo de la DRFQ debe contemplar educación al paciente en el conteo de hidratos de carbono para administración de bolos, autocontrol con determinaciones de glucemias capilares (tres a cinco diarias) y exámenes de laboratorio periódicos. <sup>36</sup>	✓
El tratamiento insulínico debe estar en manos de especialistas, endocrinólogos y/o diabetólogos.	✓
Por las características de alimentación en la FQ, el esquema ideal es con un análogo de acción prolongada más refuerzos preprandiales con análogos de acción ultrarrápida, que pueden administrarse tanto al iniciar la comida cuanto al terminarla, pudiendo requerir refuerzos según la ingesta real. Este esquema permite mayor flexibilidad en los horarios y el número de comidas y tiene menor riesgo de hipoglucemias. <sup>36</sup>	✓
Los hipoglucemiantes orales en general no se usan en niños. En adolescentes con fenotipos leves u obesos con insulinoresistencia pueden utilizarse, pero siempre deben considerarse sus contraindicaciones específicas: para metformina insuficiencia respiratoria (riesgo de acidosis láctica) y molestias digestivas asociadas (empeora la ingesta); sulfonilureas disminuirían funcionamiento de proteína reguladora transmembrana y tendría mayor riesgo de hipoglucemia. <sup>36</sup>	✓
El diagnóstico de diabetes en el paciente con FQ implica una mayor falla nutricional, peor función respiratoria y mayor riesgo de muerte.	A-Ia
El manejo estándar del paciente con DRFQ es con insulina e individualizada para cada paciente conforme a su estilo de vida, hábitos dietéticos y actividad física.	A-Ia
Existe poca información en cuanto al uso de hipoglucemiantes orales en la DRFQ, por lo cual, sumado a los efectos colaterales reportados, no son recomendados para el tratamiento de los pacientes con FQ.	III-C

## B. Enfermedad osteoarticular asociada a fibrosis quística

Los pacientes con FQ pueden presentar compromiso del sistema musculoesquelético y vasculitis cutánea, mismas que son consideradas complicaciones de la enfermedad y pueden conducir a grados variables de discapacidad funcional. Su etiopatogenia es poco clara y parece estar vinculada a las infecciones pulmonares y a mecanismos neuroendócrinos.

## Osteopenia y osteoporosis

Es un proceso multifactorial complejo que se caracteriza por presentar un bajo volumen óseo, determinado por una densidad mineral ósea (DMO) menor de 2 Z, que predispone a fracturas atraumáticas o con traumatismos mínimos.

Existen factores que favorecen su aparición como la deficiencia de vitamina D y K, pobre ingesta de calcio, poco ejercicio, retraso puberal, hipogonadismo, efectos directos de las citoquinas pro inflamatorias que se vuelcan a la circulación a partir de la vía aérea, uso de corticoides orales o inhalatorios y DRFQ; el grupo de mayor riesgo incluye aquellos pacientes con enfermedad pulmonar severa (con FEV1<50%), diabetes insulino dependiente y aquellos con historia familiar de osteoporosis.<sup>8</sup>

Se recomienda la medición de la DMO, a partir de los 18 años y repetirse cada cinco años, si los valores del puntaje Z son mayores a 1; cada dos años si los valores Z son -1 a -2 y anualmente cuando el valor Z es menor de -2.<sup>14</sup>

El control del laboratorio incluye monitoreo anual de las concentraciones séricas de calcio, fósforo, PTH y 25OHD. El tratamiento incluye medidas nutricionales, suplementación de calcio, vitaminas A y D, también se recomienda ejercicio físico no traumático. Si no hay respuesta a las medidas sugeridas, se considerará la terapia con bifosfonatos y otras terapias específicas.

## Artritis episódica (AE)

Reconocida como manifestación típica de esta enfermedad, se caracteriza por episodios de artritis recurrente, generalmente muy dolorosos, que pueden afectar una o múltiples articulaciones, en ocasiones acompañados de fiebre. Su frecuencia varía entre 2,4% y 4,8%. La edad media de comienzo de los síntomas es entre 13-16 años (rango 5-29 años). Debido al aumento de la expectativa de vida, es posible que la frecuencia de AE se vea incrementada.<sup>7</sup>

La intensidad de los síntomas varía desde artralgiás intensas, a menudo incapacitantes, hasta artritis franca con severos signos de inflamación. Por lo general, se resuelve en cuatro a siete días, aunque puede durar pocas horas a varias semanas. En estos episodios, se pueden observar la presencia de eritema periarticular aún en ausencia de inflamación articular, en ocasiones suele acompañarse de vasculitis y eritema nodoso.

Su etiopatogenia es desconocida, pero podría pensarse que sería desencadenada por mecanismos inmunológicos, presencia de complejos inmunes circulantes, depósitos de inmunoglobulinas en tejidos y en vasos sinoviales, similar a las artritis reactivas. Se ha postulado que la *Pseudomonas aeruginosa*, principal causa de morbilidad en la FQ, produce gran cantidad de antígenos pobremente degradables, pudiendo desencadenar eventos inflamatorios recurrentes que conducirían a daño tisular; no obstante, es una teoría que debe ser estudiada.<sup>8</sup>

## Osteoartropatía hipertrófica pulmonar

Constituye un síndrome poco frecuente que afecta los huesos largos, articulaciones y tejidos blandos. Es observada en adultos jóvenes y en niños y adolescentes, es predominante en varones adultos, alrededor de los 20 años. Su prevalencia es del 8%. Su etiopatogenia es desconocida; se ha postulado a la hipoxia y a mecanismos endócrinos y neurogénicos, como causas posibles. Se caracteriza por la asociación con dedos en palillo de tambor, dolor óseo simétrico y crónico de los huesos largos. Los períodos de sobreinfección de *Pseudomonas aeruginosa* exacerban los síntomas.

## Vasculitis

Las vasculitis engloban una serie de síndromes clínicos caracterizados por un infiltrado inflamatorio, más frecuente en vasos de pequeño y/o mediano calibre. En la FQ, la piel va a ser el órgano principalmente afectado, originando lesiones purpúricas. La púrpura se presenta de forma tardía.

Las lesiones aparecen principalmente en extremidades inferiores, debajo de la rodilla, englobando cara anterior de tibia, tobillo y dorso de pie; menos frecuentemente se afecta la planta. En ocasiones, aparece precedida por una sensación de quemazón y prurito, se autolimita en siete a 14 días y cursa con episodios recurrentes; debido a ello, puede permanecer una pigmentación marróncea. En un 35% se asocia a artritis o artralgia. En lo que respecta al tratamiento de las lesiones cutáneas, se han utilizado antiinflamatorios no esteroideos y antihistamínicos para paliar el dolor y el prurito, aunque el tratamiento no modifica ni la duración ni la intensidad de los síntomas.<sup>7</sup>

## C. Alteraciones hematológicas

Dada la enfermedad pulmonar, los niveles de hemoglobina (Hb) presentan algunas alteraciones. Se ha reportado una relación inversa entre el grado de PaO<sub>2</sub> y el nivel sérico de Hb; sin embargo, el grado de compensación por policitemia es menor del esperado, esto es debido al aumento del volumen plasmático.

El 60% de los pacientes con FQ presentan anemia ferropénica, la cual es multicausal entre los que se citan inadecuada ingesta, mala absorción de hierro, infecciones crónicas y pérdidas sanguíneas. La suplementación de hierro en estos casos está indicada, y se la debe administrar alejada de las enzimas pancreáticas, pues estas disminuyen su absorción.<sup>35</sup>

En algunos pacientes con FQ se reporta la presencia de trombocitopenia, la misma que se debe a hiperesplenismo secundario a hipertensión portal y cirrosis.<sup>7</sup>

## D. Alteraciones renales

El riñón, en especial las células tubulares renales, son un sitio de alta expresión del CFTR. Por esta característica, los pacientes con FQ pueden presentar proteinuria, síndrome nefrótico,

hematuria e insuficiencia renal. Estas manifestaciones pueden presentarse por diferentes mecanismos etiológicos como nefropatía por Ig A, amiloidosis renal, nefropatía diabética, nefrotoxicidad por aminoglucósidos y litiasis renal. Se ha reportado una incidencia de 5% de pacientes con FQ que desarrollan litiasis renal, la mayoría de estos son de oxalato de calcio.<sup>7</sup>

## **VIII. Aspectos varios de la fibrosis quística (FQ)**

### **1. La sexualidad y la reproducción**

La sexualidad y reproducción son temas que preocupan a todos los jóvenes con FQ y a los miembros del grupo familiar en la que aparece un hijo/a con este problema. El deseo de reproducirse y el temor a que pueda aparecer otro miembro en una situación parecida hace que esta situación sea vivida por estas parejas y familiares con inquietud y ansiedad. Son frecuentes temas de duda tanto para los padres como para los adolescentes y adultos que sufren fibrosis quística, por lo que se revisarán los siguientes temas.

#### **A. Características estructurales del aparato reproductor en los pacientes con FQ**

Tras la identificación de la CFTR en 1989, se ha sugerido que la ausencia congénita bilateral de conductos deferentes (ACBCD) es la forma genital primaria de la FQ en el varón y que las anomalías congénitas observadas son secundarias a la obstrucción provocada por las secreciones anormales. Los pacientes varones con FQ presentan además de la ausencia o atrofia de los conductos deferentes, ausencia o atrofia del cuerpo y de la cola del epidídimo y en un importante número de casos existe una atrofia de las vesículas seminales.

Los varones con FQ no presentan espermatozoides en su eyaculado (azoospermia). Su volumen puede estar reducido y su pH puede ser más ácido. En un porcentaje alto de pacientes con ACBCD, se observa que el eyaculado tiene un  $\text{pH} < 7$ . La presencia de un pH bajo no tiene relación con la existencia de una mutación FQ, incluido el alelo 5T. La fructosa del semen se puede encontrar disminuida con niveles inferiores a 1 gr/L. Los niveles hormonales en los pacientes FQ son normales. Muy recientemente, hay trabajos en los que se apunta que un cierto porcentaje de estos pacientes podrían tener niveles bajos de testosterona (T) plasmática.<sup>8</sup>

La paciente mujer con FQ no presenta anomalías en su aparato reproductor. Este grupo se caracteriza por presentar una pubertad y menarquía retrasadas en unos dos años, si se las compara con la población sana. Hoy no conocemos la verdadera causa, pero podrían influir varios factores como la malnutrición y el bajo contenido de grasa en el organismo.

Las pacientes FQ presentan con frecuencia alteraciones menstruales que van desde opsomenorreas y amenorreas. Se postula que estas alteraciones tienen una mayor correlación con el grado de nutrición que con el grado de afectación pulmonar. Adicional a ello, existe

un grupo de pacientes que cursan con ciclos anovulatorios, niveles de estradiol (E1) y de progesterona (P) bajas; y otro que presentan ciclos ovulatorios con niveles de estradiol (E1) y de progesterona (P) normales. Además, las pacientes con ciclos anovulatorios tienen unos niveles de testosterona (T) más elevados que las que tienen ciclos ovulatorios. Los niveles elevados de T pueden tener relación con el grado de hiperinsulinismo.<sup>8</sup>

## B. La fertilidad

Los varones con FQ presentan en un 95% - 98% azoospermia obstructiva, por lo tanto son estériles. Los pacientes con una azoospermia obstructiva pueden ser fértiles recurriendo a técnicas de reproducción asistida. En este tipo de esterilidad, la técnica más adecuada es ICSI (inyección intracitoplasmática de espermatozoides). Uno de los puntos fundamentales que determinar antes de practicar un ICSI es valorar el riesgo genético.

En los embarazos obtenidos tras ICSI, no se observa un aumento de fetos malformados. Antes de practicar un ICSI, debe de practicarse un cariotipo. Aunque el cariotipo resulte normal, es necesario practicar un estudio mediante hibridación in situ con fluorescencia directamente en los espermatozoides. Es imprescindible realizar un clivaje de las mutaciones más frecuentes en ambos miembros de la pareja antes de iniciar un ciclo de ICSI. Una vez obtenida la fecundación del óvulo se puede practicar un diagnóstico preimplantacional mediante la biopsia embrionaria.

La fertilidad en la mujer FQ, aunque reducida, se encuentra conservada. Se admite que la fertilidad de la mujer FQ es menor en un 10% - 20% comparado con una mujer sana. La fertilidad en la mujer FQ es la misma tanto si la afectación es severa o moderada. El primer factor, y quizá el más conocido, que disminuye la fertilidad es el moco cervical. La inseminación intrauterina (IU) es la técnica adecuada para resolver este problema. En segundo lugar, un porcentaje importante de pacientes FQ presenta alteraciones menstruales y anovulación. Hay evidencias de que pacientes FQ con ciclos anovulatorios responden adecuadamente a inductores de la ovulación como puede ser el citrato de clomifeno.<sup>7</sup>

La consulta preconcepcional es imprescindible en toda pareja en la cual por lo menos uno de los componentes presenta FQ. Si es la mujer la que padece la enfermedad, es necesario valorar de forma individualizada el riesgo de llevar adelante un embarazo. Cuando una mujer con FQ está dispuesta a comenzar un embarazo es necesario conocer:<sup>37</sup>

- Función pulmonar
- Estado nutricional
- Si es diabética
- Si presenta una insuficiencia pancreática
- Infecciones pulmonares que ha tenido, su frecuencia y gérmenes responsables
- Si presenta un *cor pulmonale*, etc.

El embarazo por sí solo de forma fisiológica supone una importante sobrecarga para el organismo tanto en la función pulmonar como en su aparato circulatorio y en sus necesidades nutricionales. Esta sobrecarga fisiológica puede tener consecuencias muy negativas en una paciente con FQ cuyo estado de salud no sea razonablemente apropiado para afrontar una gestación.<sup>7</sup>

### **C. El embarazo**

Cuando sea posible, las mujeres deben ser alentadas a discutir sobre el embarazo con su equipo de FQ antes de quedar embarazadas. Por tanto, la asistencia prenatal del embarazo de toda mujer con una fibrosis quística debe comenzar en la etapa preconcepcional, puesto que la salud durante el embarazo, tanto de la madre cuanto del feto, depende en gran medida del estado de salud o de enfermedad de la mujer antes de la concepción.

Es fundamental valorar el grado de nutrición y la situación cardiopulmonar en esta etapa, pues sabemos que la gestación produce una serie de repercusiones más o menos graves sobre la mujer con fibrosis quística, que, de forma esquemática, son las siguientes:

1. Desnutrición importante
2. Desencadenamiento de diabetes gestacional
3. Empeoramiento de la situación cardiopulmonar
4. Deterioro transitorio o permanente de la función pulmonar posparto

Debe informarse además, de forma clara y comprensible para la paciente, los posibles riesgos descritos en lo que respecta a los resultados perinatales, es decir, los riesgos para sus hijos como consecuencia del embarazo, de la tasa de aborto aumentado, así como la morbilidad perinatal como consecuencia fundamentalmente de dos causas:

1. Prematuridad
2. Crecimiento intrauterino restringido (peso y tamaño por debajo de lo habitual para esa edad)

Las mujeres embarazadas con FQ y sus fetos corren el mayor riesgo, por lo tanto, necesitan atención obstétrica especializada, misma que trabajará en estrecha colaboración con el especialista de FQ. Siempre que sea posible, el Centro de FQ debe desarrollar una relación con un obstetra y con el anestesista, mismos que deben tener una adecuada comprensión de las cuestiones relacionadas con el embarazo y la FQ. Supervisión de un adulto es esencial especialmente en el tercer trimestre, cuando el aclaramiento de las vías respiratorias puede ser problemático.<sup>37</sup>



## **2. Fibrosis quística y sus aspectos psicológicos**

Una vez establecido el diagnóstico de FQ es necesaria una intervención psicológica que apoye a la familia con el impacto que producirá en el niño y sus cuidadores la enfermedad, sus implicancias y expectativas. Debido a que las estimaciones de supervivencia de la FQ aumentan en forma sostenida, el tratamiento a largo plazo en esta área es de gran interés para enfrentar de una mejor manera la convivencia con esta enfermedad.

Las intervenciones psicológicas deben tener como objetivo las adaptaciones emocionales y sociales, el cumplimiento del tratamiento y de la calidad de vida. A menudo las personas que padecen FQ y otros miembros de su familia necesitan ayuda para lograr la adaptación psicológica y emocional principalmente en aspectos de afrontamiento de la enfermedad o el riesgo genético.

## **3. Fibrosis quística y discapacidad**

Esta es una etapa natural dada la evolución crónica de la enfermedad, está determinada por el grado de deterioro de la función pulmonar, es una fase en la que el paciente requiere de apoyo de toda su familia.

La FQ tiene diversas repercusiones en la vida cotidiana de los enfermos y pueden afectar negativamente su integración. Además de los aspectos médicos que varían de uno a otro, se puede destacar el tiempo diario dedicado a la fisioterapia, la cantidad de medicación diaria que se debe tomar, las pérdidas de clases por los controles médicos o los ingresos por recaídas, las pérdidas de horas de trabajo de los padres, etc.

El carné de discapacidad viene a reconocer esta disminución en la vida social y a facilitar unos medios para corregirla, aunque mínimamente. Este carné debe solicitarse al médico, en los centros de atención, donde se realiza una valoración y orientación. El equipo de valoración y calificación junto con los informes médicos, sociales y psicológicos, evaluarán la situación médica y social del afectado y resolverán asignando un grado de discapacidad.

## **4. Fibrosis quística y cuidados paliativos**

Como en toda enfermedad crónica, el establecer un diagnóstico de enfermedad terminal es uno de los momentos cruciales; para confirmarlo, la valoración clínica y de laboratorio debe estar en manos de personal experimentado que pueda establecer, sin dudas, parámetros de irreversibilidad. Como en toda enfermedad, el eje debe ser el paciente. Es preciso que los cuidados sean lo suficientemente flexibles y estén en relación directa con el afectado y su familia. Se deben evitar los tratamientos innecesarios y cruentos. Los criterios para realizar la consulta con el equipo de cuidados paliativos en pacientes en este estadio incluyen:

1. Enfermedad pulmonar grave
2. Corazón pulmonar

3. Hipoxemia en reposo bajo oxigenoterapia
4. Hipercapnia
5. Pérdida progresiva de peso
6. Taquicardia en reposo

La prioridad de los cuidados paliativos es calmar el dolor y controlar los síntomas. Se deberá evaluar su presencia de dolor a través de la entrevista, la observación y el examen físico. Su tratamiento debe considerar las causas, mecanismos e intensidad. Dentro del tratamiento no farmacológico se incluyen las medidas de apoyo, cognitivas, conductuales y físicas. Entre los fármacos disponibles se incluyen los AINES, opioides y adyuvantes (anticonvulsivantes, antidepresivos, corticoides, benzodiacepinas y relajantes musculares).

Los opioides se indicarán de acuerdo a la intensidad del dolor y no por el estadio de la enfermedad. El tratamiento de la disnea abarcará el uso de opioides, benzodiacepinas, oxigenoterapia. La familia y, si es posible, el paciente deberán estar informados.	✓
La familia, al tener la posibilidad de conversar con su médico y con el equipo se siente aliviada, contenida, disminuyendo los miedos y la angustia. El equipo debe estar receptivo a las preguntas aun cuando no se tengan las respuestas. El paciente debe tener la posibilidad de expresar sus sentimientos y sentirse comprendido y acompañado.	✓
Otro aspecto que hay que discutir es dónde prefiere el paciente y la familia pasar estos momentos, si en su casa o en el hospital. Esta decisión surge muchas veces espontáneamente en el curso de la relación médico-paciente. Si el paciente decide estar en su casa, tal decisión no implica el abandono por parte del equipo de cuidado. Las ventajas de que el paciente cumpla su última etapa en su hogar emanan de consideraciones psicoafectivas variadas que dependerán de los principios morales, éticos o religiosos de cada núcleo familiar particular.	✓
Todos los centros deben tener un equipo de cuidados paliativos disponibles para ayudar y asesorar sobre cuestiones de gestión. Idealmente, el personal (especialmente en los centros de adultos) debería haber recibido alguna la formación en cuidados al final de la vida.	✓
Si la terapia médica y la rehabilitadora ya no surten efecto, la disnea es grave y el curso de la enfermedad es progresivo, no debe demorarse el contacto con una unidad de pacientes terminales respiratorios. Por otro lado, se debe plantear un esquema individualizado de riesgo-beneficio, sobre todo en cuanto al mantenimiento de medicamentos con graves efectos secundarios que muchas veces lo único que logran es empeorar las condiciones a las que casi irremediablemente se tiene que enfrentar el paciente en el futuro.	✓

## IX. Medidas de control epidemiológico

En general, las medidas habituales de precaución y control epidemiológico son aplicables a los pacientes con FQ, aunque se deben tener muy en cuenta las peculiaridades de los pacientes:

La llegada de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> al tracto respiratorio en el paciente con FQ se produce por vía respiratoria a partir del medioambiente, el contacto con otros pacientes colonizados, a través de objetos contaminados con este microorganismo o después del uso de sistemas o medicación contaminados utilizados en el tratamiento por vía inhalada.	✓
---	---

<p>El control epidemiológico en los pacientes con FQ colonizados o infectados con <i>Pseudomonas aeruginosa</i> se centra en la protección del paciente para evitar la adquisición de nuevas cepas de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, y en minimizar las fuentes y las rutas de transmisión de este microorganismo, incluyendo el control de los pacientes colonizados. Este control debe aplicarse tanto en situaciones habituales en la vida cotidiana del paciente como durante su ingreso en el hospital, en las visitas a consulta externa y en el tratamiento realizado en el domicilio.</p>	✓
<p>Todos los pacientes con FQ pueden presentar microorganismos transmisibles, incluyendo <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, en el tracto respiratorio; la transmisión de estos microorganismos de paciente a paciente se realiza a través del beso, cepillo de dientes, tomar del mismo vaso, manos contaminadas con secreciones, gotitas de saliva cuando se habla con otras personas frente a frente; por lo cual se deben aplicar medidas estándar de precaución para evitar la adquisición de microorganismos y la transmisión a otros pacientes con FQ, con especial atención a las rutas y vías de transmisión por vía respiratoria. Muchas de estas medidas se han recomendado para evitar la transmisión de <i>Burkholderia cepacia</i>.</p>	✓
<p>Dentro de las estrategias clínicas para evitar la contaminación cruzada, está el minimizar el tiempo de permanencia en salas de espera. Se debe colocar al paciente en un consultorio apenas llegue y mantener al paciente en la habitación mientras el equipo de FQ rota a través de los consultorios, evitar el contacto con otros pacientes de FQ, mantener una distancia de un metro entre pacientes en las salas de espera y utilizar mascarilla</p>	✓
<p>El lavado de manos debe ser práctica obligada en el personal que entre en contacto con los pacientes con FQ así como la limpieza del estetoscopio, el cambio de sábana entre paciente y paciente, y el uso de guantes en la manipulación de objetos y dispositivos potencialmente contaminados con secreciones respiratorias. Se recomienda el uso y descarte de pañuelos de manera adecuada (en el interior de una funda) así como evitar el uso de cualquier elemento o material de uso general que no puedan ser limpiados como: juguetes, libros, cuadernos, lápices, etc.</p>	✓
<p>El uso de mascarillas y gorros en el personal está recomendado durante la aplicación de técnicas de estudio y control de los parámetros respiratorios.</p>	✓
<p>Deben aplicarse medidas generales de limpieza, esterilización/desinfección en sistemas y equipos que entren en contacto con el paciente con FQ, en especial con el tracto respiratorio, incluyendo humidificadores, nebulizadores y compresores; estas medidas deben aplicarse tanto en el ámbito hospitalario como en el extrahospitalario y deben ser extendidas a las superficies y locales que puedan haberse contaminado con secreciones respiratorias, en particular en los lugares donde se realicen las pruebas de función respiratoria.</p>	✓
<p>Los pacientes ingresados colonizados o infectados por <i>Pseudomonas aeruginosa multirresistente</i> deben estar sujetos a medidas de control de barrera y sistemas de ingreso hospitalario similares a las que se aplican para los pacientes que presentan infección o colonización por <i>SARM</i> o <i>enterococos resistentes a la vancomicina</i>. Se recomienda el aislamiento individual de pacientes.</p>	✓
<p>El tratamiento y el seguimiento de pacientes ambulatorios con FQ deben realizarse de acuerdo con su patrón de colonización. Se recomienda organizar las consultas, la atención de los pacientes y la realización de pruebas de forma y manera que se evite el contacto entre los enfermos y se minimicen las posibilidades de transmisión.</p>	✓
<p>Se recomienda limitar el contacto entre pacientes con FQ. Debe evaluarse la segregación de pacientes colonizados o infectados por <i>Pseudomonas aeruginosa multirresistente</i> similar a la que se realiza con los pacientes colonizados por <i>Burkholderia cepacia</i>.</p>	✓

El control epidemiológico de los pacientes con FQ debe incluir la realización de cultivos microbiológicos de vigilancia y seguimiento de la colonización al menos una vez cada dos meses, y siempre que existan exacerbaciones, cuando se aprecien cambios en el estatus clínico y cuando el paciente esté hospitalizado.	✓
Si se deja deambular libremente al paciente debe asegurarse que el paciente esté en condiciones de cumplir con ciertas normas como de lavado de manos, manejo de sus propias secreciones (pañuelos descartables), y evitar contacto con otros pacientes con FQ. Usar la mascarilla cuando salen de la habitación	✓

## X. Promoción en salud

Se ha demostrado la importancia e impacto de la educación en los sistemas de salud; la prevención, sin duda, es la mejor forma de evitar complicaciones y la discapacidad en forma precoz.

### 1. Capacitación y educación

La educación de las características de la FQ, complicaciones, actividades de prevención de complicaciones y tratamiento deben ser dirigidos a los padres, familiares y al propio paciente.

Es recomendable realizar programas educativos que cumplan un estándar de temas, que permita hacer frente a las necesidades educativas de los padres, familiares y paciente, que el profesional de salud (médico, fisioterapeuta respiratorio, fisioterapeuta físico nutricionista, psicólogo y otros) pueda guiar un proceso participativo de enseñanza-aprendizaje, basado en los principios de psico educación, autocuidado y eficacia considerando las características cognitivas y culturales. Estos temas deben estar consensuados por el equipo multidisciplinario que maneja al paciente y familia con FQ, ya que el lenguaje común de todos los profesionales determina el éxito de la educación.

Los procesos de educación deben ser continuos en el tiempo y adaptándose a las necesidades educativas de acuerdo al ciclo vital del paciente y familia.

### 2. Inmunizaciones

El paciente con FQ, al igual que otros niños, debe cumplir con su plan de vacunación, pero adicionalmente recibirá las vacunas antigripal, antineumocócica, antivaricela y antisarampión, ello debido a la infección crónica de las vías respiratorias, que conlleva una deficiencia de los mecanismos de defensa. A esto se suman otras anomalías como la colonización bacteriana por *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* y otras.

Adicionalmente, se aconseja que el paciente también reciba las vacunas antirotavirus y contra la hepatitis A y B.

## XI. Terapias en etapas de investigación

Estamos entrando en la era molecular de la terapia de la FQ, donde el tratamiento está basado en modular la falla del CFTR. Ya hay numerosos estudios en fase II y III publicados, y algunos en fase III en pleno desarrollo, que ofrecen una expectativa de curación de la enfermedad en su defecto básico. La investigación se ha centrado en el tipo de mutaciones que no producen la proteína CFTR, por la presencia de codones de *stop* prematuro en el RNAm, también conocidas como mutaciones sin sentido, en las que los ribosomas no pueden leer y transcribir la secuencia. El 10% de los casos de FQ corresponden a este tipo de mutaciones.

	Ref.
Moduladores para mutaciones de clase II VX-809: es una molécula correctora de CFTR, que permite su tránsito a través del aparato de Golgi evitando la degradación de la proteína en su camino hacia la superficie celular. Estudios in vitro demuestran un aumento de 3% a 15% de la cantidad de CFTR en membranas celulares con mutaciones delta 508.	9
Moduladores para mutaciones de clase III VX-770: es una molécula potenciadora de CFTR, que permite superar el bloqueo del canal. Se ha probado su uso clínico en la mutación específica G551D, observándose una disminución significativa de la concentración de cloro en el sudor y también de la diferencia de potencial en la mucosa nasal. Obtuvo su aprobación FDA para comercialización en febrero de 2012; sin embargo, aún no se conocen bien sus beneficios y efectos secundarios poscomercialización.	9
<b>Estos medicamentos están en fase experimental y, aunque pueden ser muy promisorios, aún no pueden ser aplicados.</b>	

### Conclusiones

La FQ continúa siendo un gran desafío de diagnóstico y terapéutico en nuestro medio. Son tareas pendientes para nuestro país el diagnóstico y la intervención precoz de la FQ a través del establecimiento de la pesquisa neonatal y el desarrollo de un Centro de FQ, donde el paciente y su familia encuentren un manejo multidisciplinario, sistemático y protocolizado. La investigación de nuevas terapias dirigidas a corregir el trastorno fisiopatológico básico o directamente a modular las distintas mutaciones del CFTR abren una luz de esperanza de conseguir una supervivencia cada vez mayor y, sobre todo, de asegurar una calidad de vida comparable a lo normal, en nuestros pacientes de FQ.

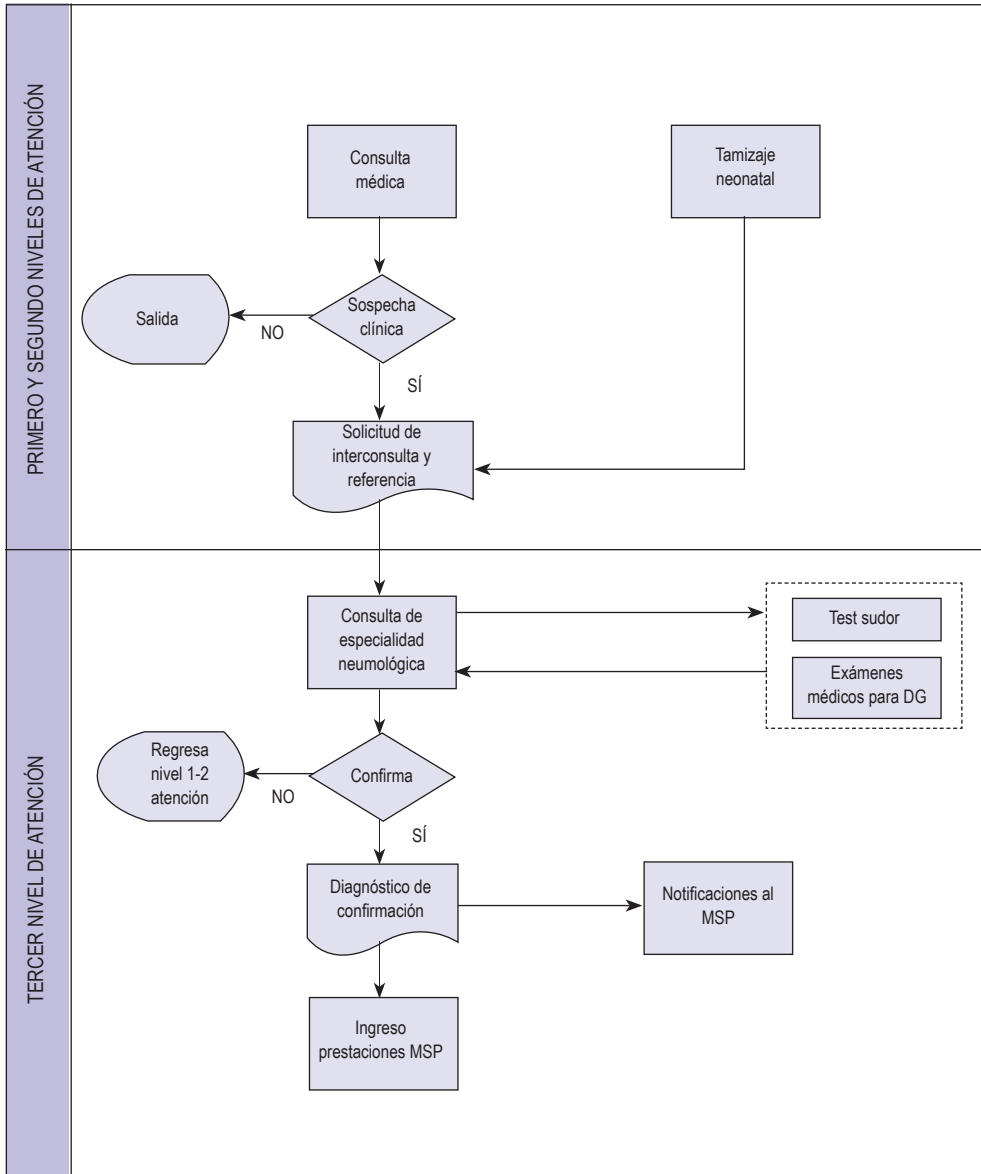
## XII. Seguimiento y auditoría

1. ¿Cuántos pacientes son adecuadamente referidos desde el primer nivel de atención?
2. ¿Cuántas pruebas de sudor se realizan cada año en el centro y cuántas son positivas para FQ?
3. ¿Qué proporción de los pacientes diagnosticados son reportados al Registro Nacional de FQ?

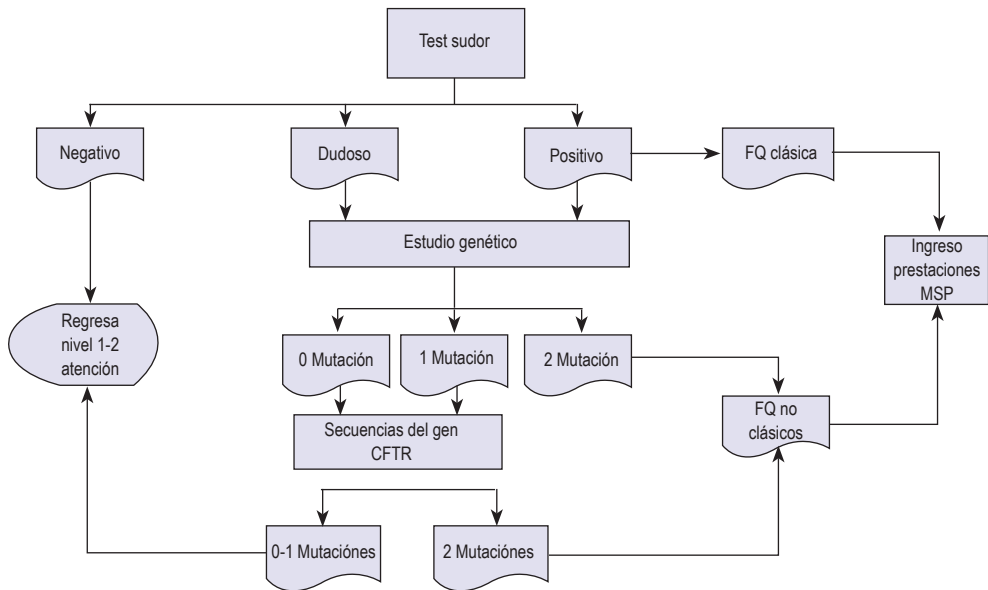
4. ¿Existe un mecanismo establecido para realizar un proceso de transición del centro de atención pediátrico al adulto?
5. ¿Qué proporción de la población clínica ha tenido una revisión anual completa acorde a los parámetros establecidos en la GPC?
6. ¿Cuál es la función pulmonar media (FEV1 y FVC) de la clínica y los pacientes en toda transición a servicios para adultos?
7. ¿Cuál es el proceso de comprobar la idoneidad de los resultados de muestras clínicas respiratorias de microbiología?
8. ¿Cuál es el tiempo medio de espera para el ingreso por una agudización de pecho?
9. ¿Cuál es la terapia de erradicación realizada para la primera infección por *Pseudomonas aeruginosa*?
10. ¿Qué proporción de los pacientes con infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa* utiliza a largo plazo antibióticos inhalados?
11. ¿Cuántos pacientes en el centro reciben aminoglucósidos intravenosos y cuántos han sido referidos a controles por audiometría al año?
12. ¿Qué proporción de pacientes han sido prescritos rh DNasa?
13. ¿Con qué frecuencia el paciente hospitalizado es atendido por un fisioterapeuta en un fin de semana?
14. ¿Qué proporción de los pacientes están colonizados por *Pseudomonas aeruginosa*, SAMR y *Burkholderia cepacia*, y cuál es la tasa anual de nueva adquisición de estos organismos?
15. ¿Qué medidas se han adoptado para reducir al mínimo el riesgo de infección cruzada en consulta externa y hospitalización?
16. ¿Cuál es la mediana del IMC de la población clínica y los pacientes en la transición a servicios para adultos?
17. ¿Qué proporción de pacientes requieren alimentación enteral por sonda?
18. ¿Qué medidas se han adoptado para el diagnóstico temprano y para la atención conjunta con un especialista en diabetes en FQ?
19. ¿Con qué frecuencia se solicita a los pacientes una ecografía de hígado?
20. ¿Qué medidas se toman para controlar la función renal en los pacientes?
21. ¿Qué proporción de los pacientes han tenido episodios de insuficiencia renal?
22. ¿Existe evidencia de que el servicio puede aconsejar a los pacientes de manera adecuada y remitirlos para su tratamiento de la infertilidad masculina?
23. ¿Hay un obstetra identificado vinculado con el centro de FQ y es quien atiende a todas las mujeres embarazadas con FQ?
24. ¿Qué acceso tienen los pacientes a psicología clínica y a los servicios de trabajo social?
25. ¿Cuántos pacientes han sido referidos para una evaluación de trasplantes en los últimos tres años?
26. ¿Qué acceso hay a un equipo de cuidados paliativos?
27. ¿Cuántas muertes ha habido en el centro, y cuál es la edad mediana de la muerte?
28. ¿Existe evidencia de la participación del usuario satisfacción en la prestación de servicios?

## XIII. Algoritmos

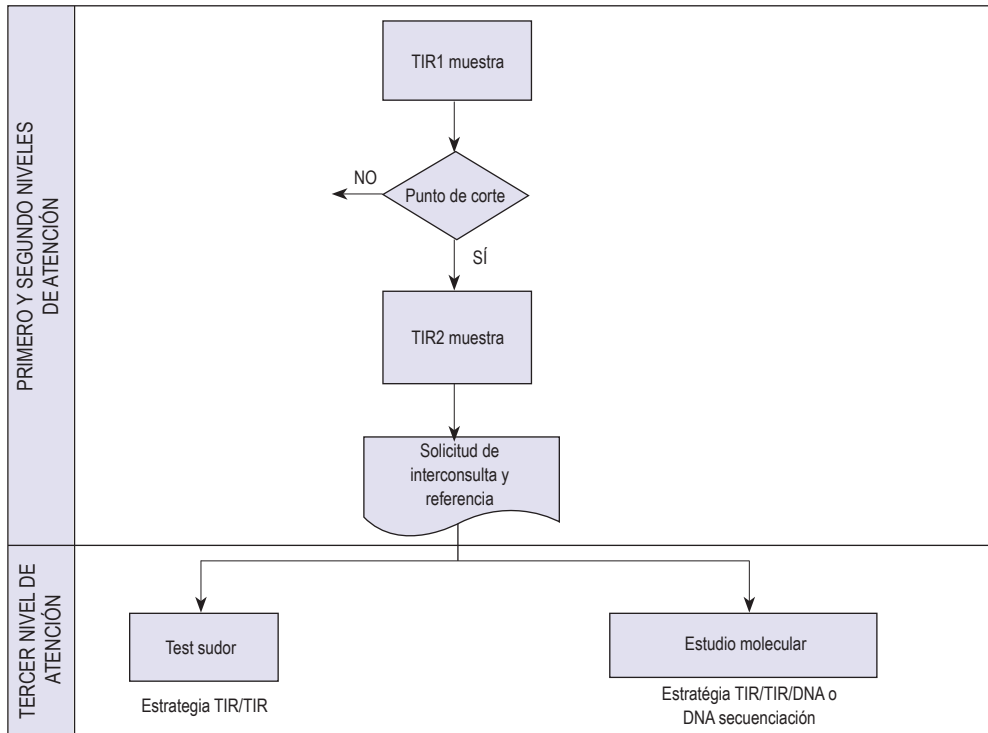
### Flujo de entrada, pacientes



## Diagnóstico de FQ

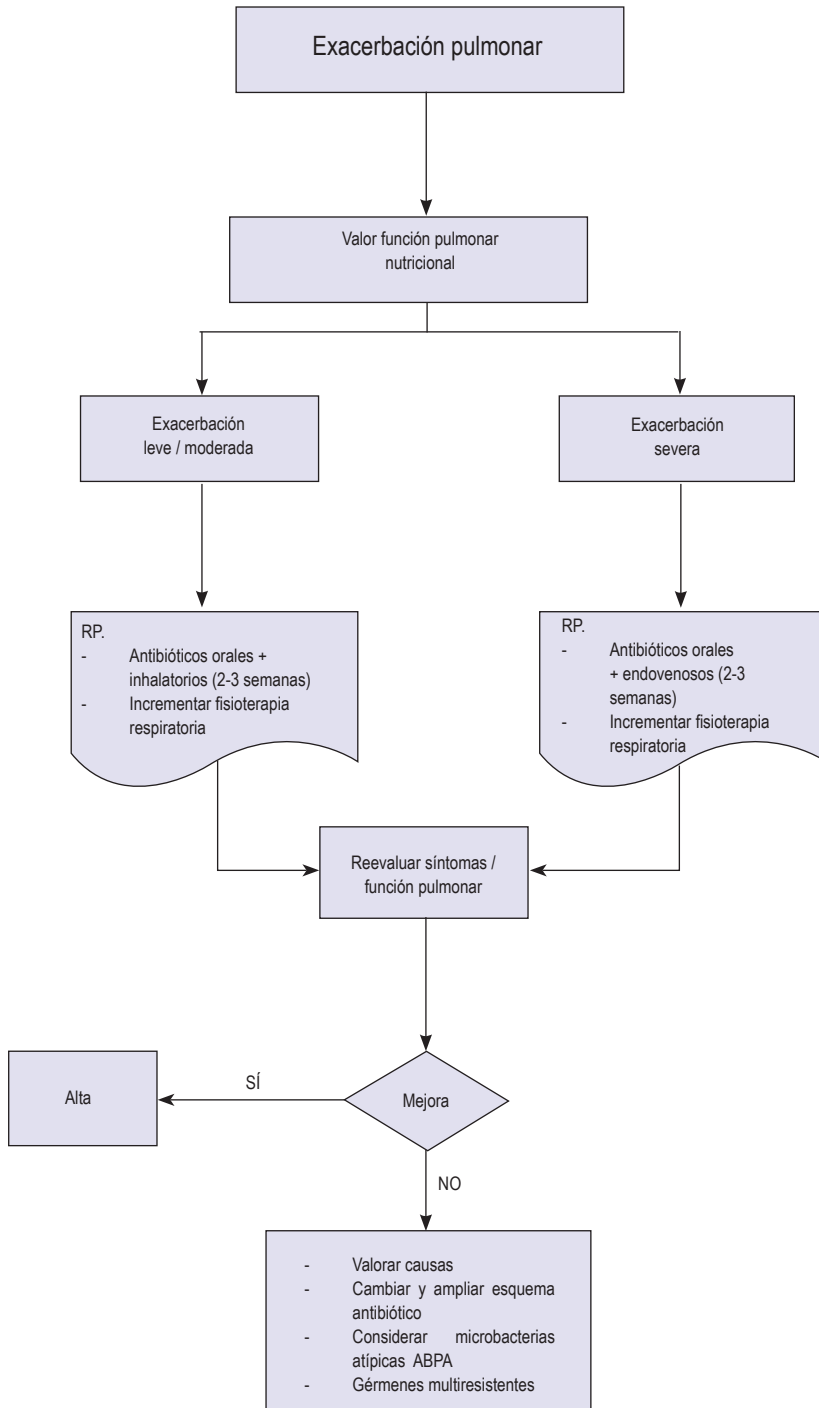


## Tamizaje neonatal

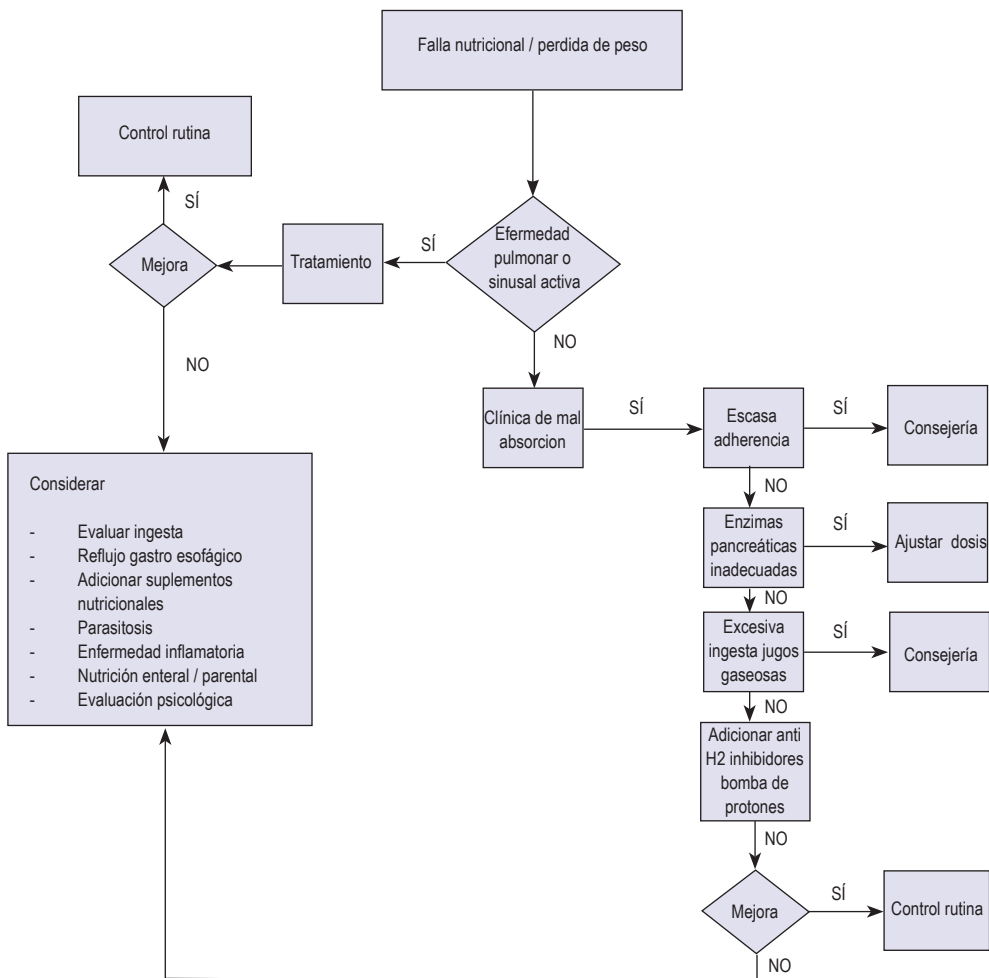




## Manejo ante la exacerbación pulmonar



## Evaluación nutricional



## XIV. Anexos

### 1. Procedimientos

- **Score Schwachman - Kulczicky**

Es útil para la evaluación anual. Hay un consenso generalizado sobre utilizar esta puntuación general de severidad clínica, la cual es útil y práctica para la evaluación, pues analiza la actividad diaria, síntomas- signos respiratorios y aspectos nutricionales.<sup>18</sup> Cada área recibe puntuación; luego se clasifica el total en:

Excelente estado clínico	86 - 100
Buen estado clínico	71 - 85
Leve compromiso	56 - 70
Moderado compromiso	41 - 55
Severo compromiso	< 40

**Anexo 1. Score de Schwachman - Kulczicky**

Puntaje	Actividad general	Examen físico	Nutrición
25	Actividad normal completa; asistencia escolar periódica; juega a la pelota	Normal; sin tos; FR, FC normal; MP conservado; postura correcta	Peso y talla > p 25; deposiciones normales; buena masa muscular y tono
20	Falta tolerancia; cansado al final del día; buena asistencia escolar	Tos ocasional; FR, FC normal en reposo; MP conservado; ausencia de hipocratismo digital	Peso y talla p 15 – 25; deposiciones levemente anormales; buena masa muscular y tono
15	Descansa en forma voluntaria; se cansa fácilmente posejercicio; regular asistencia escolar	Tos ocasional y sibilancias; incremento de la FR; hiperinsuflación leve; hipocratismo digital inicial	Peso y talla > p 3; deposiciones frecuentemente anormales, abundantes y pastosas; distensión abdominal mínima; tono muscular y masa disminuida
10	Enseñanza en domicilio; disnea posterior a caminata corta; descanso frecuente	Tos frecuente, generalmente productiva; hiperinsuflación moderada, sibilancias y rales; retracción costal; hipocratismo digital moderado	Peso y talla < p 3; deposiciones abundantes; distensión abdominal leve a moderada; masa muscular y tono francamente reducidos
5	Ortopnea; se mantiene en cama o sentado	Tos severa; taquipnea; taquicardia; cianosis; signos de insuficiencia cardíaca; hipocratismo digital severo	Malnutrición marcada; abdomen protuberante; prolapso rectal; deposiciones abundantes y esteatorreas

FC: frecuencia cardíaca, FR: frecuencia respiratoria, MP: murmullo pulmonar.

- **Score radiológico**

En los niños menores de cinco años o en las formas leves de la enfermedad, la radiografía de tórax puede ser normal; no obstante, se recomienda realizarla al momento del diagnóstico. En lo posterior, se instará de forma progresiva cambios como el atrapamiento aéreo, imágenes varias de consolidación (neumonía, atelectasias), bronquiectasias, lesiones quísticas y finalmente imágenes de fibrosis pulmonar claramente establecida. Por eso es útil emplear un sistema de puntuación, que permita evaluar las alteraciones radiológicas; para ello, el más utilizado es el score de Brasfield, que se lo obtiene restando los 25 puntos de la radiología normal de los obtenidos en cada categoría.

**Anexo 2. Score de Brasfield**

Categoría	Definición	Puntaje
<b>Atrapamiento aéreo</b>	Hiperinsuflación pulmonar generalizada con protrusión del esternón, aplanamiento del diafragma o cifosis torácica	5: ausente 4: 3: 2: 1: 0: severo
<b>Engrosamiento peribronquial</b>	Densidades lineares por engrosamiento peribronquial: pueden verse como líneas de densidad paralelas, a veces como ramificándose, otras como densidades circulares	5: ausente 4: 3: 2: 1: 0: severo
<b>Lesiones quístico nodulares</b>	Densidades pequeñas redondeadas múltiples de 0,5 cm de diámetro o mayores, con centros radiolúcidos o radioopacos (no relacionados con los habituales del hilio) son nódulos confluentes no clasificados como lesiones grandes.	5: ausente 4: 3: 2: 1: 0: severo
<b>Lesiones grandes</b>	Atelectasia segmentaria o lobar, incluye neumonía aguda	5: ausente 4: atelectasia única 3: atelectasia segmentaria 2: atelectasia unipulmonar 1: atelectasias múltiples 0: severo
<b>Severidad general</b>	Impresión general de graves alteraciones en la radiografía de tórax	5: ausente 4: 3: 2: 1: 0: complicaciones, neumotórax, cardiomegalia, etc.

- **Score tomográfico**

La tomografía computarizada de alta resolución pone de manifiesto cambios radiológicos más precoces que en la Rx de tórax convencional; además permite identificar con mayor precisión áreas de afectación focal, bronquiectasias en ramificaciones finas. Los cortes realizados en espiración permiten identificar zonas de atrapamiento aéreo focalizados.<sup>17</sup>

Existen varios sistemas de puntuación, de los cuales, el *score* de Bhalla es con el que se obtiene mejor correlación con la función pulmonar en menores de 12 años y, para pacientes mayores, se recomienda establecer la puntuación con el *score* de Brody.

**Anexo 3. Score de Bhalla**

Categoría	0	1	2	3
Gravedad de las bronquiectasias	Ausente	Leve	Moderado	Severo
Engrosamiento peribronquial (No. segmentos)	Ausente	Leve	Moderado	Severo
Extensión de las bronquiectasias (No. segmentos)	Ausente	1 – 5	6 – 9	> 9
Extensión de tapones mucosos (No. segmentos)	Ausente	1 – 5	6 – 9	>9
Saculaciones o abscesos	Ausente	1 – 5	6 – 9	> 9
Generaciones bronquiales afectadas	Ausente	Hasta la cuarta	Hasta la quinta	Hasta la sexta y distal
No. de las bulas	Ausente	Unilateral (no mayor de 4)	Bilateral (no mayor de 4)	>4
Enfisema (No. segmentos)	Ausente	1 – 5	> 5	
Colapso o consolidación	Ausente	Subsegmentaria	Segmentaria o lobar	

**Anexo 4. Score de Brody**

Categoría	0	1	2	3
Severidad bronquiectasias	Ausente	Leve: diámetro del lumen ligeramente mayor que el de los vasos adyacentes	Moderado: lumen 2 o 3 veces mayor al de los vasos adyacentes	Severo: lumen más de 3 veces mayor al de los vasos adyacentes

<b>Severidad del engrosamiento de la pared bronquial</b>	Ausente	Leve: grosor de la pared bronquial igual al diámetro de vasos adyacentes	Moderado: grosor de la pared bronquial mayor a y hasta 2 veces el diámetro de los vasos adyacentes	Severo: grosor de la pared bronquial más de 2 veces el diámetro de los vasos adyacentes
<b>Extensión de las bronquiectasias* (No. segmentos)</b>	Ausente	1 – 5	6 – 9	Más de 9
<b>Extensión de los impactos mucosos* (No. segmentos)</b>	Ausente	1 – 5	6 – 9	Más de 9
<b>Extensiones de las saculaciones o abscesos* (No. segmentos)</b>	Ausente	1 – 5	6 – 9	Más de 9
<b>Generaciones bronquiales involucradas en bronquiectasias o impactos mucosos</b>	Ausente	Hasta la cuarta	Hasta la quinta	Hasta la sexta y distal
<b>Severidad de las bulas</b>	Ausente	Unilateral, no mayor de 4	Bilateral, no mayor de 4	Mayor de 4
<b>Severidad del enfisema* (No. segmentos)</b>	Ausente	1 – 5	Más de 5	No aplicable
<b>Severidad del mosaico de perfusión* (No. segmentos)</b>	Ausente	1 – 5	Más de 5	No aplicable
<b>Severidad del colapso o consolidación</b>	Ausente	Subsegmentaria	Segmentaria o lobar	No aplicable

- **Espirometría y curva flujo-volumen**

El compromiso respiratorio inicial comienza en la vía aérea periférica, con incremento del aire atrapado y disminución del FEF 25% - 75%.<sup>17</sup> Al avanzar el compromiso pulmonar, disminuye el FEV1 (volumen espiratorio forzado en el primer segundo) mismo que permite anticipar y evaluar exacerbaciones agudas y la respuesta al tratamiento, siendo además el principal parámetro de seguimiento, orientando el pronóstico.<sup>8</sup>

La espirometría y la curva flujo-volumen pre y posbroncodilatador deben efectuarse una vez que el paciente ha cumplido cinco o seis años de edad según la colaboración de cada niño, idealmente debe realizarse en cada visita (2-3 meses), siendo el período mínimo cada tres meses y además en cada una de las exacerbaciones bronquiales (al inicio y al final del tratamiento antibiótico).

- **Saturación arterial de oxígeno**

Con el progreso de la enfermedad, se evidencia una disminución en la presión arterial de oxígeno y un incremento de la presión arterial de anhídrido carbónico. Esta alteración de los gases arteriales puede ser monitoreada en forma no invasiva con el apoyo de oximetría de pulso; solo en aquellos casos donde el FEV1 (< 40%) está indicada la gasometría arterial.

La oximetría de pulso debe ser practicada en cada control ambulatorio. La disminución de los valores puede indicar una exacerbación aguda o, en los casos más graves, la instalación de una insuficiencia respiratoria crónica oxígeno-dependiente.

- **Estudio bacteriológico de esputo**

La vigilancia mediante estudio bacteriológico (cultivo) se realizará en las reagudizaciones respiratorias y fuera de ellas, cada dos meses,<sup>17</sup> con el fin de detectar precozmente la aparición de *Pseudomonas aeruginosa* en aquellos pacientes que aún no están colonizados y, adicionalmente cada vez que se presente una exacerbación bronquial; ello permitirá realizar un mejor control bacteriológico y plantear estrategias de tratamiento.

La microbiología de la FQ es variada y está determinada por el grupo etéreo y por condiciones propias de cada paciente, generalmente, tiene una fase inicial caracterizada por la colonización con *Haemophilus influenzae*, posteriormente con *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, *Achromobacter xylosoxidans* y otros Gram negativos.

En los pacientes incapaces de expectorar la muestra, se tomará mediante la nebulización con solución salina hipertónica al 5% - 7% durante 10 minutos (esputo inducido) más aspirado nasofaríngeo.<sup>8</sup>

### **Requisitos para el laboratorio**

- Contar con un protocolo para el procesamiento de las muestras.
- Tinción de Gram para determinar si las muestras son adecuadas.
- Utilizar los medios de cultivo recomendados en FQ.
- Utilizar test de difusión con disco de Kirby-Bauer para estudiar susceptibilidad.
- Capacidad de reportar fenotipo mucóide para los aislados de *Pseudomonas aeruginosa*.
- Capacidad de diagnóstico para *Burkholderia cepacia*.

La información que pueda proporcionar el laboratorio de microbiología dependerá de la calidad de la muestra recibida; por ello, una muestra mal recolectada o mal transportada puede determinar errores en la recuperación de agentes patógenos.

## Muestras

Para considerar una muestra adecuada esta debe contener menos de 10 células epiteliales y más de 25 polimorfonucleares (PMN) por campo. Estas pueden ser de expectoración (hisopado orofaríngeo, lavado bronco alveolar) y de excepción (biopsia pulmonar, punción transtraqueal o punción pulmonar percutánea).

A continuación, se detallan las técnicas adecuadas para la obtención de muestras:

**Hisopado orofaríngeo:** utilizar una torunda gruesa desde la pared posterior de la faringe pasando sobre las amígdalas. Colocar en frasco estéril con o sin medio de transporte.

**Expectoración:** aseo de la cavidad oral previa a la toma. Hacer una inspiración profunda y un esfuerzo de tos evitando contaminación con saliva. Si el paciente no es capaz, debe ser tomado con ayuda del terapeuta respiratorio. Colocar en frasco estéril de boca ancha sin medio de transporte. Una alternativa es el esputo inducido (solución hipertónica).

**Lavado broncoalveolar:** los anestésicos locales pueden inhibir crecimiento bacteriano, por tanto, la muestra debe procesarse rápidamente.

Una vez obtenida la muestra, su transporte debe ser rápido (idealmente menor a tres horas). Debe ser procesada inmediatamente. Si esto no es posible, se debe guardar la muestra a 4°C para procesamiento especial según se detalla en la tabla a continuación.<sup>18</sup>

**Anexo 5. Medios de cultivo y pruebas bioquímicas específicas para FQ**

Agente	Medios de cultivo	Pruebas bioquímicas	Test de susceptibilidad
<i>Staphylococcus aureus</i>	Agar manitol salado Agar sangre Agar Mueller-Hinton	DNAsa Coagulasa Catalasa	Resistencia a la oxacilina
<i>Haemophilus influenzae</i>	Agar chocolate + polivitex Agar HTM	Factores V, X, XV	Producción de $\beta$ -lactamasa
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Agar Mac Conkey Agar Mueller-Hinton	Discos de oxidasa Acetamida King A y B API no fermentador	Difusión con disco Kirby-Bauer
<i>Burkholderia cepacia</i>	Agar Mac Conkey Agar Mueller-Hinton	API no fermentador	Difusión con disco Kirby-Bauer
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Agar Mac Conkey Agar Mueller-Hinton	DNAsa Esculina API no fermentador	



## Test especiales de susceptibilidad y test de sinergia

- Cepas multirresistentes
- Alergia a drogas
- Falla al tratamiento antibiótico convencional
- Antes y después de un trasplante pulmonar

## Otros estudios complementarios

Dentro de la evaluación respiratoria, se recomienda que sea complementada con las siguientes pruebas y exámenes en forma semestral, anual o según criterio médico.<sup>14</sup>

**Tomografía computada de cavidades paranasales:** está indicada pasados los cinco años de edad, y de ahí en adelante cada año en los fenotipos severos y cada dos años en los otros casos. Se debe buscar signos de sinusitis crónica; de ser necesario, se indicará valoración por otorrinolaringología anual.

**Gammagrafía ventilatoria perfusoria:** está recomendada en pacientes menores de cinco años, con una frecuencia de cinco años o antes si presenta alguna alteración en dicha exploración.

**Valoración cardíaca:** está indicada junto con estudio ecocardiográfico al momento del diagnóstico y cada tres años. De encontrarse novedades, se indicará evaluación por un especialista en cardiología. Su periodicidad dependerá de la complejidad de la patología asociada.

**Test de marcha de seis minutos:** el test de marcha de seis minutos (TM6) es considerada una prueba submáxima ideal para evaluar la capacidad funcional en pacientes con patologías cardiopulmonares, por su fácil realización, bajo costo y alta correlación con la vida cotidiana. En los pacientes con fibrosis quística, ha demostrado ser un test reproducible y bien tolerado. Se sugiere realizarlo una vez por año.<sup>18</sup>

Se utiliza un protocolo estándar, donde el paciente debe recorrer, caminando lo más rápido posible, un tramo de 30 metros ida y vuelta, durante seis minutos. En condiciones basales, se controla previamente la frecuencia cardíaca, saturación de O<sub>2</sub>, flujo de O<sub>2</sub> (en pacientes O<sub>2</sub> dependientes), además de la sensación subjetiva de disnea y sensación de fatiga de extremidades inferiores con la escala de Borg modificada o escalas análogas visuales.

Los parámetros finales son los mismos más la distancia caminada (principal parámetro) y las detenciones con sus respectivas causas atribuidas.

Recientemente, se estandarizó para niños sanos mediante estudios internacionales confiables. Se recomienda la utilización de valores de referencia de Li para pacientes con estatura mayor de 120 cm; para estaturas menores, pueden utilizarse valores de referencia de Geiger.<sup>18</sup>

## Otros estudios recomendados

- Hemograma, VHS, Proteína C reactiva (PCR)
- Cuantificación de inmunoglobulinas séricas, especialmente IgE. Si esta es igual o mayor a 1000 UI, se debe solicitar IgE específica para *Aspergillus fumigatus*
- Intradermoreacción con PPD cuando esté indicado.
- BAAR cada seis meses o al menos cada año
- Búsqueda de hongos y micobacterias atípicas en esputo
- Audiometría en pacientes que utilizan frecuentemente aminoglucósidos

Anexo 6. Antibióticos recomendados para el tratamiento en pacientes con FQ

Agente bacteriano	Antibiótico	Dosis mg/kg/día (dosis máxima día)	Vía y frecuencia	Efectos colaterales
<i>Haemophilus influenzae</i>	Amoxicilina + Ac. Clavulánico	40 – 50	Oral - EV c/8 h	Candidiasis oral y en la zona del pañal. Trastornos gastrointestinales. Colitis pseudomembranosa.
	Amoxicilina	50 – 100	Oral c/8 h	Candidiasis oral y en la zona del pañal.
	Ampicilina	50 – 100	EV c/6 h	Vómito. Diarrea. Glositis. Exantema.
	Cefuroxima	VO: 40 EV: 150	Oral - EV c/12 h	Hipersensibilidad. Nefrotoxicidad. Hemorragia poco frecuente.
	TMP/ SMX	10 / 20	Oral c/12 h	Exantema. Fiebre. Síndrome de Stevens – Johnson. Neutropenia, anemia, trombocitopenia. Trastornos gastrointestinales
	Cefotaxima	150 – 200	EV c/6 h	Exantema. Colitis pseudomembranosa. Neutropenia, anemia hemolítica.
<i>Staphylococcus aureus</i>	Ceftriaxona	50 – 80	EV - IM c/12 h	Diarrea. Barro biliar. Urticaria. Leucopenia, trombocitopenia.
	TMP-SMX	8 – 12 (640 mg TMP)	Oral, EV c/12 h	Exantema. Fiebre. Síndrome de Stevens – Johnson. Neutropenia, anemia, trombocitopenia. Trastornos gastrointestinales
	Eritromicina	50 (2 gr)	Oral c/6-8 h	Náusea. Vómito. Diarrea. Hipoacusia reversible. Hepatitis colestásica transitoria.
	Cefalexina	100 (3 g)	Oral c/6-8 h	Alergias transitorias. Náusea, vómitos.
	Cefalotina	100 (3 g)	EV c/6 h	
	Clindamicina + Rifampicina*	30 – 40	Oral c/6-8 h	Náusea. Vómito. Diarrea. Colitis pseudomembranosa. Leucopenia, eosinofilia. Anafilaxia.
		20	Oral c/ 12- 24 h	Gastrointestinales. Hematológicos. Hepatitis colestásica. Coloración naranja de la orina y lágrimas.
	Clindamicina	30 – 40 (2,4 g)	Oral, EV c/6-8h	Náusea. Vómito. Diarrea. Colitis pseudomembranosa
Vancomicina**	40 (2 g)	Infusión 60 min. c/8-12h	Flebitis. Síndrome del cuello rojo. Hipotensión. Fiebre. Exantema. Neutropenia. Ototoxicidad. Nefrotoxicidad.	
Linezolid***	30 (1,2 g)	Oral, EV c/8h < 12 años c/12h > 12 años	Vómitos. Diarrea. Cefalea.	

\* Rifampicina debe asociarse a eritromicina o clindamicina.  
 \*\* Solo en pacientes con *Staphylococcus aureus* metilino - resistente.  
 \*\*\* Solo en pacientes con *Staphylococcus aureus* con sensibilidad disminuida a vancomicina.

<b><i>Pseudomonas aeruginosa</i></b>	<b>Ceftazidima + Amikacina</b>	150 – 300 (12 g)	EV c/6-8 h	Eritema. Colitis pseudomembranosa. Trastornos gastrointestinales.
		15 – 30 (1,5 g)	EV c/24 h	Ototoxicidad. Nefrotoxicidad. Bloqueo neuromuscular.
	<b>Imipenem Cilastatina</b>	50 – 100 (4 g)	EV, IM c/ 6-8 h	Reacciones neurológicas. Flebitis. Eosinofilia. Hepatotoxicidad.
	<b>Meropenem</b>	60 – 120 (6 g)	EV, IM c/6-8 h	Reacciones neurológicas. Flebitis. Eosinofilia. Hepatotoxicidad.
	<b>Piperacilina + Tazobactam</b>	200 – 300	EV c/6 h	Fiebre. Exantemas. Flebitis. Leucopenia.
		400 (18 g)		
	<b>Ciprofloxacino</b>	30 (800 mg)	EV c/12 h	Intolerancia gastrointestinal. Cefalea. Artralgia. Exantema.
	<b>Aztreonam</b>	150 (6 g)	EV, IM c/6-8 h	Eosinofilia. Flebitis. Exantema. Aumento de transaminasas.

#### Anexo 7. Formulaciones inhalatorias para el tratamiento de *Pseudomonas aeruginosa*

Nombre	Colistimetato de sodio	Tobramicina
Presentación	Polvo para solución que se inhala con nebulizador	Ampollas en solución para nebulizar
Posología	1-2 MUI dos o tres veces al día, durante un período de tiempo variable dependiendo del tipo de infección; en infecciones recurrentes: 2 MUI / 8 horas (dosis máxima) durante tres meses.	300 mg de tobramicina dos veces al día durante 28 días.
Características diferenciales	En niños de edad superior a dos años. Nefrotóxico si se alcanzan concentraciones plasmáticas elevadas (poco probable vía inhalatoria, pero deberá tenerse en cuenta la necesidad de ajustar según la función renal). Nebulizadores tipo jet reutilizables, con mecanismo de doble válvula (inspiratoria – espiratoria) y resistente al sistema de autoclave, en conjunto con un compresor nebulizador de alto flujo compatible con el sistema de nebulización, nunca los ultrasónicos.	Uso en niños de seis años o más.  Nebulizadores tipo jet reutilizables, con mecanismo de doble válvula (inspiratoria – espiratoria) y resistente al sistema de autoclave, en conjunto con un compresor nebulizador de alto flujo compatible con el sistema de nebulización, nunca los ultrasónicos.

#### Anexo 8. Tratamiento inhalatorio para el aclaramiento mucociliar en FQ

Medicación	Dosis	Preparación	Frecuencia	Dispositivo para administración
rh DNasa/ Dornasa alfa	2,5 mg (una ampolla)	No necesita	Una diaria	ampolla nebulizadora tipo jet
Soluciones Hipertónica	4 ml	No necesita	Una a dos diarias	ampolla nebulizadora tipo jet

## Anexo 9. Itinerario clínico

Presentación	Presentación de los miembros del equipo		
	Primera consulta	Revisión programada	Revisión anual
<b>Información</b>	Información sobre la enfermedad	Información al paciente. Aclarar dudas	Información al paciente. Aclarar dudas
<b>Evaluación Clínica</b>	Informes clínicos	Informes clínicos	Informes clínicos
	Anamnesis y exploración física	Anamnesis y exploración física	Anamnesis y exploración física
	Determinación de peso, talla, IMC	Determinación de peso, talla, IMC	Determinación de peso, talla, IMC
<b>Pruebas complementarias</b>	Pruebas diagnósticas. Test del sudor. Genética	Pruebas función pulmonar	
	Pruebas función pulmonar	Pulxioximetría	Pruebas función pulmonar
	Pulxioximetría	Microbiología: cultivo esputo, frotis faríngeo	Pulxioximetría
	Microbiología: cultivo esputo, frotis faríngeo		Microbiología: cultivo esputo, frotis faríngeo
	RX torax / TACAR		RX torax / TACAR
	Evaluación ORL		Evaluación ORL.
	Ecografía abdominal		Ecografía abdominal
	Determinar la insuficiencia pancreática		Determinar la insuficiencia pancreática
	Elastasa pancreática fecal y determinación de grasa fecal		Elastasa pancreática fecal y determinación de grasa fecal
	Prueba de tolerancia a la glucosa		Prueba de tolerancia a la glucosa
	Hemograma, marcadores de inflamación		Hemograma, marcadores de inflamación
	PCR, electrolitos séricos, función renal y hepática		PCR, electrolitos séricos, función renal y hepática
	Inmunoglobulinas séricas (Ig E, precipitinas)		Inmunoglobulinas séricas (Ig E, precipitinas)
	Estudio de coagulación		Estudio de coagulación
			Desitometría

<b>Tratamiento</b>	Antibioterapia, mucolíticos, broncodilatadores y otros. Enzimas, vitaminas y otros	Revisión del tratamiento	Revisión del tratamiento
<b>Rehabilitación</b>	Técnicas de fisioterapia y ejercicio físico	Técnicas de fisioterapia y ejercicio físico	Técnicas de fisioterapia y ejercicio físico
<b>Cuidados enfermería</b>	Cuidados enfermería	Cuidados enfermería	Cuidados enfermería
<b>Educación</b>	Enseñanza de los distintos dispositivos empleados en el tratamiento y aclaración de dudas	Chequeo de la enseñanza de los distintos dispositivos empleados en el tratamiento y aclaración de dudas	Chequeo de la enseñanza de los distintos dispositivos empleados en el tratamiento y aclaración de dudas
<b>Trabajo social</b>	Información. Gestión de problemas	Información. Gestión de problemas	Información. Gestión de problemas
<b>Psicología</b>	Valoración	Valoración	Valoración

#### Anexo 10. Recomendaciones vitamínicas en FQ

Edad	Vitamina A (UI)	Vitamina D (UI)	Vitamina E (UI)	Vitamina K (UI)
0 – 12 meses	1.500	39 – 50	390	0,3 – 0,5
1 – 3 años	5.000	80 – 150	390 – 800	0,3 – 0,5
4 – 8 años	5.000 – 10.000	100 – 200	390 – 800	0,3 – 0,5
> 8 años	10.000	200 – 390	390 – 800	0,3 – 0,5

**Anexo 11. Medicamentos avalados por esta GPC  
Colistina (Colistematato de sodio)**

ATC	A07AA10
<b>Indicación avalada en esta guía</b>	Tratamiento de infecciones pulmonares por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> en pacientes con fibrosis quística.
<b>Forma farmacéutica/ concentración</b>	Solución para inhalación por nebulizador.
<b>Mecanismo de acción</b>	Es un antibiótico sistémico perteneciente al grupo de las polimixinas, utilizado para el tratamiento de infecciones graves localizadas en el aparato respiratorio y en la orina siempre que estén causadas por microorganismos sensibles al colistimetato de sodio. Colistina es policatiónica y tiene medios hidrófilo y lipófilo. Estos interactúan con la membrana citoplásmica bacteriana, cambiando su permeabilidad. Este efecto es bactericida. Existen dos formas de colistina disponibles comercialmente: colistin sulfato y colistimetato sódico (colistin metanosulfonato sódico, colistin sulfometato sódico). Colistin sulfato es catiónico, colistimetato sodico es aniónico; el colistin sulfato es estable, pero el colistinmetato se hidroliza a derivados metanosulfonados . Colistin sulfato y el colistinmetato sódico son eliminados del cuerpo por diferentes rutas. Respecto a la <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , el colistinmetato es la prodroga inactiva de colistin. Las dos drogas no son intercambiables.
<b>Dosis</b>	1-2 MUI dos o tres veces al día, durante un período de tiempo variable dependiendo del tipo de infección; en infecciones recurrentes: 2 mUI / 8 horas (dosis máxima) durante 3 meses. Se usa en niños de edad superior a 2 años. Se recomienda usar nebulizadores tipo jet reutilizables, con mecanismo de doble válvula (inspiratoria – espiratoria) y resistentes al sistema de autoclave, en conjunto con un compresor nebulizador de alto flujo compatible con el sistema de nebulización, nunca los ultrasónicos.
<b>Precauciones</b>	Nefrotóxico si se alcanzan concentraciones plasmáticas elevadas (poco probable vía inhalatoria pero deberá tenerse en cuenta la necesidad de ajustar según la función renal).
<b>Contraindicaciones</b>	Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la droga o a cualquiera de sus componentes; en Insuficiencia renal se debe ajustar la dosis; en Miastenia gravis ya que reduce la liberación presináptica de acetilcolina en la unión neuromuscular, y en embarazo.

<b>Efectos adversos</b>	La principal toxicidad descrita en el tratamiento intravenoso es la nefrotoxicidad (asociada a un cambio en la permeabilidad de membrana) y neurotoxicidad pero esto puede ser dado por las dosis altas que se suministran, las cuales son bastante más altas que las sugeridas por el fabricante y no se ajustan a daño renal previo. Efectos neuro y nefrotóxicos parecen ser pasajeros y pasan con la cesación de la terapia o la disminución de la dosis. Una dosis de 160mg de colistimetato IV cada 8 horas, hay escasa nefrotoxicidad. Realmente, la colistina aparentemente tiene menor toxicidad que los aminoglicósidos que la reemplazan y puede extenderse por periodos superiores a 6 meses sin efectos patológicos. La principal toxicidad descrita en forma de aerosol es el broncoespasmo la cual puede beta 2 agonistas como el salbutamol o siguiendo un protocolo de desensibilización.
<b>Seguridad en el embarazo</b>	No se usa en el embarazo, Categoría D.
<b>Seguridad en lactancia</b>	No se recomienda, no hay suficientes estudios que avalen su seguridad.

### Tobramicina

<b>ATC</b>	<b>J01GB01 - S01AA12</b>
<b>Indicación avalada en esta guía</b>	Tratamiento de infecciones pulmonares por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> en pacientes con fibrosis quística
<b>Forma farmacéutica/ concentración</b>	Solución para inhalación por nebulizador.
<b>Mecanismo de acción</b>	La tobramicina es un antibiótico aminoglucósido de amplio espectro especialmente destinado para bacterias de tipo gram negativas. Presenta un espectro de actividad in vivo similar al de la gentamicina. Es particularmente útil en aerosoles para los pacientes con fibrosis quística y enfermedades pulmonares crónicas con colonización o infección por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . La resistencia bacteriana a la Tobramicina es similar a la de la Gentamicina por razón de las mismas enzimas inactivadoras. Inhibe la síntesis proteica bacteriana por unión a subunidad 30S ribosomal.
<b>Dosis</b>	- Inhalación, adultos y niños $\geq 6$ años: 300 mg/12 h, 28 días; repetir tras 28 días de descanso, continuar de forma cíclica.
<b>Precauciones</b>	
<b>Contraindicaciones</b>	Tobramicina está contraindicada en casos de hipersensibilidad conocida a cualquier aminoglucósido y en el embarazo y lactancia. Concomitancia con diuréticos potentes como ácido etacrínico y furosemida (ototóxicos).
<b>Efectos adversos</b>	Pérdida de audición, vértigo, tinnitus, parálisis muscular, apnea, elevación de creatinina sérica, albuminuria, presencia en orina de: cilindros, leucocitos y eritrocitos; azotemia, oliguria, aumento o disminución de micción, sed, pérdida de apetito. En inhalación: disnea, tos, estertores, tos productiva, disfonía, náuseas.

<b>Seguridad en el embarazo</b>	Contraindicada. En animales ha demostrado ototoxicidad.
<b>Seguridad en lactancia</b>	Contraindicada. Tobramicina sistémica se excreta en leche materna. Únicamente pequeñas cantidades de tobramicina se han encontrado en leche materna tras su administración en madres lactantes. Los aminoglucósidos se absorben escasamente a través del tracto gastrointestinal, por tanto, no es probable que el lactante absorba cantidades significativas de aminoglucósidos o que éstas produzcan problemas graves en él. Debido al riesgo potencial de ototoxicidad y nefrotoxicidad de la tobramicina en lactantes, se debe decidir entre terminar la lactancia o interrumpir el tratamiento. Por vía inhalatoria: se desconoce si tobramicina inhalada da lugar a concentraciones de tobramicina en suero lo suficientemente altas como para que sea detectada en la leche materna.

#### rh DNasa/ Dornasa alfa (Desoxirribonucleasa)

<b>ATC</b>	<b>R05CB13</b>
<b>Indicación avalada en esta guía</b>	Mejora la función pulmonar con fibrosis quística en niños > 5 años y con capacidad vital forzada > 40%.
<b>Forma farmacéutica/ concentración</b>	Solución para inhalación por nebulizador.
<b>Mecanismo de acción</b>	Rompe el ADN extracelular de secreciones de vías aéreas reduciendo las propiedades viscoelásticas del esputo presente en fibrosis quística.
<b>Dosis</b>	Vía inhalatoria: 2,5 mg (2.500 U) 1 vez/día, utilizando un equipo nebulizador. Pacientes > 21 años: 2,5 mg 2 veces/día.
<b>Precauciones</b>	
<b>Contraindicaciones</b>	Hipersensibilidad.
<b>Efectos adversos</b>	Dolor torácico (pleurítico), pirexia, conjuntivitis, dispepsia, disfonía, faringitis, disnea, laringitis, rinitis, función pulmonar disminuida, erupción, urticaria.
<b>Seguridad en el embarazo</b>	Seguridad no establecida, estudios en animales no demuestran daños, usar con precaución.
<b>Seguridad en lactancia</b>	Hay una mínima absorción sistémica de dornasa alfa cuando se administra en humanos la dosis recomendada, por lo que no es previsible que aparezca en la leche materna. No obstante, la administración de dornasa alfa a mujeres en periodo de lactancia exige precaución. En un estudio realizado con primates que recibieron altas dosis de dornasa alfa por vía intravenosa (inyección intravenosa rápida de 100 µg/kg seguido de 80 µg/kg/hora durante 6 horas) durante el periodo de lactancia, se detectaron bajas concentraciones en la leche materna (<0,1 % de las concentraciones observadas en el suero materno de primates).



**Enzimas pancreáticas de reemplazo (EPR) – multienzimas de alta concentración**

ATC	A09AA02
<b>Indicación avalada en esta guía</b>	Insuficiencia pancreática exócrina en fibrosis quística
<b>Forma farmacéutica/ concentración</b>	Cápsulas de gelatina conteniendo las microesferas gastroresistentes. Las EPR se presentan como cápsulas con esférulas “gastro-protegidas” que resisten la acidez gástrica, deben tomarse al inicio de las comidas; a los niños muy pequeños, se las puede abrir las cápsulas y mezclarlas en una bebida o un alimento ácido (zumo de manzana). Las EPR nunca se deben masticar, moler o ser administradas con lácteos.
<b>Mecanismo de acción</b>	Las enzimas pancreáticas son combinaciones de enzimas (proteasas, lipasas, y amilasas), en proporciones variables que ayudan a la digestión de los productos alimenticios. Se ingieren con la comida, oralmente, en reemplazo de las enzimas naturales cuando estas son deficientes, en enfermedades como por ejemplo la fibrosis quística, remoción del páncreas, etc. Las EPR facilitan la digestión y absorción de los alimentos principalmente de grasas, proteínas y azúcares.
<b>Dosis</b>	La dosis recomendada se calcula en base al peso y como referencia se toma en cuenta la concentración de lipasa expresada en UI: Lactantes: se recomienda de 2.000 a 4.000 UI de lipasa por cada 120 ml de leche artificial o materna (450 – 900 UI lipasa por gramo de grasa ingerido). Niños menores de 4 años: se indica 1.000 UI de lipasa/kg peso/ comidas principales y 500 UI de lipasa/Kg/colación. Niños mayores de 4 años y adultos: la dosis es de 1.500 UI de lipasa/Kg peso/comida principal y 500 UI de lipasa /Kg peso/colación. Estas dosis son a título informativo, a veces son insuficientes, y se pueden incrementar únicamente bajo el consejo del médico. Se recomienda no sobrepasar las 6.000 UI de lipasa/Kg peso/comida pues dosis altas han sido asociadas a colonopatía fibrosante y estenosis colónica.
<b>Precauciones</b>	Las enzimas pancreáticas son inactivadas por el calor, tenerlo en cuenta si se mezclan con líquidos calientes. Si son retenidas en la boca, pueden causar irritación en la mucosa oral y si la dosis es excesiva, irritación en la mucosa perianal.
<b>Contraindicaciones</b>	Ninguna
<b>Efectos adversos</b>	En pacientes que requieren altas dosis de EPR, debe considerarse la posibilidad de hiperacidez gástrica; en estos casos, el uso de medicamentos que disminuyen la acidez gástrica (bicarbonato, anti-H2) están indicados. Algunos productos pueden aumentar el riesgo de colonopatía fibrosante, estenosis colónica, irritación de la mucosa oral y anal, hiperuricemia, exposición viral potencial de la fuente del producto, entre otras.
<b>Seguridad en el embarazo</b>	Categoría C
<b>Seguridad en lactancia</b>	Seguras en lactancia

## 2. Abreviaturas

**ABPA:** aspergilosis broncopulmonar alérgica  
**ADA:** American Diabetes Association  
**ADN:** ácido desoxirribonucleico  
**AGE:** ácidos grasos esenciales  
**AINES:** antiinflamatorio no esteroideo  
**AMPc:** adenosín monofosfato cíclico  
**ATB:** antibiótico  
**BAL:** lavado broncoalveolar  
**ACBCD:** ausencia congénita bilateral de los conductos deferentes  
**CFTR:** proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la FQ  
**Cl:** cloro  
**DMO:** densidad mineral ósea  
**DRFQ:** diabetes relacionada a fibrosis quística  
**EPR:** enzimas pancreáticas de reemplazo  
**EV:** Endovenoso  
**FC:** Frecuencia cardíaca  
**FEV1:** Volumen espiratorio forzado en el primer segundo  
**FQ:** fibrosis quística  
**FR:** frecuencia respiratoria  
**FVC:** capacidad vital forzada  
**IMC:** índice de masa corporal (Índice de Quetelet)  
**IP:** insuficiencia pancreática  
**MCT:** triglicéridos de cadena media  
**mEq/L:** miliequivalentes por litro  
**mmo/L:** milimoles por litro  
**Na:** sodio  
**PaCO<sub>2</sub>:** presión arterial de dióxido de carbono  
**PaO<sub>2</sub>:** presión arterial de oxígeno  
**PEP:** presión espiratoria positiva  
**PTOG:** prueba de tolerancia oral a la glucosa  
**RDA:** aporte diario recomendado  
**rh DNasa:** alfa dornasa  
**RN:** recién nacido  
**SAMR:** *Staphylococcus aureus* meticilinoresistente  
**SOID:** síndrome de obstrucción intestinal distal  
**TIR:** tripsina inmunorreactiva  
**TMP-SMX:** trimetoprima-sulfametoxazol  
**TR:** terapia respiratoria  
**VES:** volumen de eritrosedimentación  
**VMNI:** ventilación mecánica no invasiva

### 3. Glosario de términos

**Acropaquias:** también se llaman dedos en palillo de tambor y consisten en dilatación de la parte final de los dedos. Pueden aparecer en manos y pies.

**Aerosol dosificador:** dispositivo que al ser agitado primero y presionado después, libera una cantidad de medicamento que el paciente inhala.

**Alcalinización:** referente al medio alcalino en el que actúan los fermentos pancreáticos, poco ácido gracias al bicarbonato que contiene y que está producido en el páncreas.

**Botón de gastrostomía:** sonda plana que se coloca en el orificio de la gastrostomía; su forma recuerda al tapón de un flotador.

**Bronquiectasias:** dilatación de los bronquios.

**Disnea:** sensación de falta de aire.

**Equipo de aerosoles:** consiste en una fuente de aire que se denomina compresor y una cámara donde se echa el medicamento que se llama nebulizador. El compresor es como una caja que produce un chorro de aire y, con un tubo de plástico, se conecta al nebulizador, donde se echa el medicamento que se inhala a través de una mascarilla o una especie de pipa.

**Esférulas:** cada una de las bolitas que se encuentran dentro de las cápsulas o sobres de Creon encontrándose en su interior los fermentos pancreáticos.

**Espujo:** secreción procedente del pulmón.

**Estoma:** orificio.

**Fermentos pancreáticos:** son unas sustancias que se producen en el páncreas y que rompen las grasas, las proteínas y los azúcares en elementos más simples más fáciles de absorber en el intestino.

**Frotis faríngeo:** recogida de secreciones de la parte más baja de la garganta.

**Gastrostomía:** es el orificio que comunica el estómago con la parte externa del abdomen. A través de dicho orificio se coloca la sonda de alimentación, que permite la administración de alimento desde el exterior directamente al estómago.

**Gérmenes:** diferentes especies de seres microscópicos, que pueden detectarse en las secreciones respiratorias de enfermos con FQ. Entre ellos, destacan las bacterias, los virus y los hongos.

**Gérmenes más frecuentes en FQ:** *staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Aspergillus*, *Cándida*, *Virus* y *Mycoplasma*.

**Hemoptisis:** aparición de sangre en las secreciones procedentes del pulmón.

**Opsomenorrea:** es un trastorno del ciclo menstrual que se caracteriza por ser ciclos de más de 35 días o un retraso de más de cinco días en el inicio de la menstruación.

## XV. Referencias documentales

1. Lezana, L. (2008). F Fibrosis Quística: Guías clínicas para el diagnóstico y tratamiento. (S. Intersistemas, Ed.) (p. 112). México DF - México.
2. Girón, R., & Salcedo, A. (2005). E Fibrosis quística. (ERGON., Ed.) Monografías de la Sociedad Madrileña de Neumología y Cirugía Torácica (Neumomadrí., Vol. VIII, pp. 1–192). Madrid - España.
3. Fielbaum, O. (2011). 23 Avances en fibrosis quística. *Revista Médica Clínica Condes*, 22(2): 150–159.
4. Valle, P., Burgos, I., Valle, J., Egas, D., & Ruiz, J. C. (2007). 3 Analysis of CFTR gene mutations and Cystic Fibrosis incidence in the Ecuadorian population . *Investigación Clínica*, 48(1): 91–98.
5. Hernández, P., & Martínez, M. (2008). 5 Quística Aspectos Epidemiológicos en Ecuador. *Neumología Pediátrica*, 3(1): 50.
6. Marshall, B., & Hazle, L. (2010). 4 Patient Registry (pp. 1–32).
7. Segal, E., Fernández, A., & Rentería, F. (1998). Fibrosis Quística. (E. Journal, Ed.) *Fibrosis Quística (Cañaberal., pp. 1–522)*. Buenos Aires - Argentina.
8. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social de Paraguay. (2009). *Guía Clínica: Fibrosis Quística*.
9. De la Cruz, O., Bosque, M., De los Ríos, A., Montón, C., & Espasa, M. (2012). 18 Fibrosis quística y sus manifestaciones respiratorias. *Pediatría Integral*, XVI(2): 156–169.
10. Jiménez, S., Bousuño, C., & Ruíz del Árbol, P. (2007). 8 Protocolos de Patología respiratoria Patología pulmonar en la fibrosis quística. *Boletín de la Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León.*, 47(2): 7–13.
11. Escobar, H., & Sojo, A. (2002). Fibrosis quística. *Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría*: 99–110.
12. Martínez, M., & Muñoz, R. (2007). 28 Fibrosis quística. *Manifestaciones Digestivas. Pediatría Integral*, XI(2): 121–130.
13. Vernooij-van Langen, A. M. M., Loeber, J. G., Elvers, B., Triepels, R. H., Gille, J. J. P., Van der Ploeg, C. P. B., Reijntjens, S., et al. (2012). Novel strategies in newborn screening for cystic fibrosis: a prospective controlled study. *Thorax*, 67(4): 289–95.

14. Castaños, C., & Rentería, F. (2008). A Consenso Nacional de Fibrosis Quística Cystic Fibrosis. *Archivos Argentinos de Pediatría*, 106(5): 1–52.
15. Bush, A. (2010). 7 Diagnóstico de fibrosis quística : Lo fácil, lo difícil, lo imposible. *Neumología Pediátrica*, 5(1): 15–23.
16. Máiz, L., Baranda, F., Coll, R., Prados, C., Vendrell, M., Escribano, A., Gartner, S., et al. (2001). 1 Normativa del diagnóstico y el tratamiento de la afección respiratoria en la fibrosis quística. *Archivos de Bronconeumología*, 37(8): 316–324.
17. Barrio, M., García, G., & Gartner, S. (2009). 9 Protocolo de diagnóstico y seguimiento de los pacientes con fibrosis quística. *Anales de Pediatría*, 71(3): 250–64.
18. Ministerio de Salud - Chile. (2007). *Guía Clínica: Fibrosis Quística*.
19. Heijerman, H., Westerman, E., Conway, S., Touw, D., & Döring, G. (2009). 21 Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: A European consensus. *Journal of Cystic Fibrosis*, 8: 295–315.
20. Plummer, A., & Wildman, M. (2011). 13 Duration of intravenous antibiotic therapy in people with cystic fibrosis. *The Cochrane*, (1): 1–16.
21. Cantón, R., Cobos, N., De Gracia, J., Baquero, F., Honorato, J., Gartner, S., Álvarez, A., et al. (2005). 19 Tratamiento antimicrobiano frente a la colonización pulmonar por *Pseudomonas aeruginosa* en el paciente con fibrosis quística. *Archivos de Bronconeumología*, 41(1): 1–25.
22. Smyth, A., & Walters, S. (2010). 12 Prophylactic anti-staphylococcal antibiotics for cystic fibrosis. *The Cochrane*, (11): 1–32.
23. Girón, R., & Valenzuela, C. (2008). Tratamiento antibiótico nebulizado en bronquiectasias no debidas a fibrosis quística. *Revista de Patología Respiratoria*, 11(2): 93–98.
24. Luque, S., Grau, S., Berenguer, N., Horcajada, J. P., Sorlí, L., Montero, M. M., & Salas, E. (2011). [Shedding light on the use of colistin: still gaps to be filled]. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, 29(4): 287–96.
25. Clemente, S., Fernández, A., Gil, G., Cabañas, M., Oliveras, M., & Hidalgo, E. (2007). 20 Administración de antiinfecciosos por vía inhalatoria. *Farmacia Hospitalaria*, 31(2): 112–119.
26. Ransey, B. (1996). 10 Management of Pulmonary Disease in patients with cystic fibrosis. *Drug Therapy*, 335(3): 179–188.

27. Pressler, T. (2008). Review of recombinant human deoxyribonuclease (rhDNase) in the management of patients with cystic fibrosis. *Biologics: Targets & Therapy*, 2(4): 611–617.
28. Suri, R., Metcalfe, C., Lees, B., Grieve, R., Flather, M., Normand, C., Thompson, S., et al. (2001). Comparison of hypertonic saline and alternate-day or daily recombinant human deoxyribonuclease in children with cystic fibrosis: a randomised trial. *The Lancet*, 358: 1316–1321.
29. Prados, C., Máiz, L., Antelo, C., Baranda, F., Blázquez, J., Borro, J. M., Gartner, S., et al. (2000). Fibrosis quística : consenso sobre el tratamiento del neumotórax y de la hemoptisis masiva y sobre las indicaciones del trasplante pulmonar. *Archivos de Bronconeumolo*, 36: 411–416.
30. Boucek, M., Waltz, D., Edwards, L., Taylor, D., Keck, B., Trulock, E., & Hertz, M. (2006). Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: ninth official pediatric heart transplantation report--2006. *The Journal of heart and lung transplantation*, 25(8): 893–903.
31. Borowitz, D., Baker, R., & Stallings, V. (2002). 29 Consensus Report on Nutrition for Pediatric Patients With Cystic Fibrosis 2001 CONSENSUS COMMITTEE MEMBERS. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 35(3): 246–259.
32. Barja, Y., & Rebollo, M. (2009). 27 Manejo Nutricional en Niños y Adolescentes con Fibrosis Quística. *Revista Chilena de Pediatría*, 80(3): 274–284.
33. Sojo, A., & Bousoño, C. (2011). 32 La fibrosis quística en la actualidad ( II ): aspectos nutricionales. *Actas Pediatría Españolas*, 69(1): 31–37.
34. Ramsey, W., & Farrell, M. (1992). 33 Nutritional assessment and management in cystic fibrosis: a consensus report. *American Journal Clinical Nitrition*, 55: 108–116.
35. Reid, D. W., Withers, N. J., Francis, L., Wilson, J. W., & Kotsimbos, T. C. (2002). 31 Iron deficiency in cystic fibrosis: relationship to lung disease severity and chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Chest*, 121(1): 48–54.
36. Barrio, R., Cos, A., García, E. G., Gussinyé, M., Merino, J., & Muñoz, M. (2000). 30 Consenso sobre diagnóstico y tratamiento de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en la fibrosis quística. *Anales Españoles de Pediatría*, 53(6): 573–579.
37. Gilljam, M., Antoniou, M., Shin, J., Dupuis, A., Corey, M., & Tullis, D. E. (2000). 35 Pregnancy in cystic fibrosis. Fetal and maternal outcome. *Chest*, 118(1): 85–91.





ISBN 978-9942-07-461-4



9 789942 074614



Ministerio  
de **Salud Pública**