

## Guía de diagnóstico y tratamiento de pacientes con fibrosis quística. Actualización

*Comités Nacionales de Neumonología, Nutrición, Gastroenterología y Grupo de Trabajo de Kinesiología*

**Coordinadores:** Dres. Claudio Castaños, Silvia Pereyro, Fernando Rentería.  
**Secretaria Comité Nacional de Neumonología:** Dra. Verónica Giubergia.  
**Colaboraron en la elaboración del documento los siguientes profesionales:**  
Claudio Castaños, Silvia Pereyro, Fernando Rentería, Verónica Giubergia, Vila Fernando, Verónica Aguerre, Víctor Pawluk, Virginia D'Alessandro, Julio Nadeo, Patricia Paba, Sandra Inwentarz, Karina Velazquez, Beatriz Reches, Mariana Saia, Alfio Fiamingo, Sandra Bertelegni, Juan Gagnetten, Graciela Pereyra, Nicolás Di Tulio, Doris Primrose, María Sandra Baratta, Fernando Rentería, Lina Abram, Giorgetti Mariano, Pérez Lindo María, Diez Graciela, Smith Silvina, Finocchiaro Juan Andrés, Castiñeiras Ana, Pawluk Víctor, González Norma, Magadan Corina, Michelini Alicia, Martinchuk Migliazza Gisela, Robles Raúl, Marques Inés, Luque Graciela, Capellino Marcela Alejandra, Giugno Hilda, Andreozzi Patricia Cecilia, Blasco Teresa, Moro Leonor, Bonina Ángel, Crakooski Gabriel, Herrera Jorge Luis, López Mariela Cecilia, Vaccaro Bárbara, Lubovich Silvina, Zaragoza Silvia, Orozco Silvia, Vidaurreta Santiago, Rodríguez Viviana Alejandra, Teper Alejandro, Adot Fernando, Sersic Clara, Benítez Araceli Luz, Lagrutta Laura, Luque Graciela, Fraga Marcela, Szulman Gabriela, Turgender María Elena, Kruger Anahí, Pierini Judit, Cantaroti Diego, Toloza Rodolfo, Alessandrini Florencia, Bolognese Gastón, Pisapia Néstor, Martínez Patricia, Andreottola María Elena, Moreno Laura, Brizuela Marcela, Meneghetti Fernando, Barria Sandra, Bonifacich Elena, Salim Maximiliano, Ditondo Juan, Tucci Nadia, Loto Yanina, Meneguzzi Alejandra, Colombres Gonzalo, Barrias Carolina, Pérez Carlota, Gallardo Liliana, Razovich Laura, Díaz Nora, Pinchak Catalina, Piñero Ricardo, Kohn Verónica, Tugender Emilio, Bujedo Elizabeth, Taire Damián, Cipriani Silvina, Parra Luis, Vila Fernando, Cusa Nélica, Gini Federico, Lentini Eduardo, Frachia Dardo, Plubatsch María Paula, Olguín Gustavo, Ratto Patricia, Baldoni Marcela, de la Fuente Gustavo, Rosendo Néstor, Botelli Sandra, D'Agostino Graciana, Rodríguez María Cecilia, Timoni María, Altina María Edith, Fernández Adriana, Trotta Liliana Consuelo, Coti Andrea, Wagener Marta, Desantadina María Virginia, Tonietti Miriam, Casavalle Patricia, De Grandis Susana Elizabeth, Eiberman Gabriel, Andrés María Eugenia, Hassan Amal Silvina, Lande Hilda, Flores Adriana, Manonelles Gabriela, Appendino Andrea, Salvaggio Orlando, Biglieri Laura, de Bottelli Myrna M, Botelli Alfredo Oscar, Hunter Walter, Crespo Carolina, Cano Lilian Mariel, Giugno Eduardo, Gravina Luis Pablo, Chertkoff Lilien, Vodanovich María Cecilia, Oller de Ramírez Ana, Palumbo Marta, Borrajo Gustavo, Orellano Laura, Segal Edgardo, Belsunce Laura, Ginetest María Eugenia, Borda Mauricio.

## ÍNDICE

<b>I.</b>	<b>Introducción</b> .....	<b>4</b>
<b>II.</b>	<b>Fisiopatología</b> .....	<b>4</b>
<b>III.</b>	<b>Diagnóstico</b> .....	<b>5</b>
	1. Generalidades .....	5
	2. Hallazgos clínicos.....	5
	3. Indicadores de suma importancia para el diagnóstico .....	7
	4. El laboratorio en el diagnóstico .....	8
	5. Pesquisa neonatal.....	13
	6. Síndrome metabólico asociado al CFTR .....	17
	7. Asesoramiento genético y diagnóstico prenatal.....	17
<b>IV.</b>	<b>Correlación genotipo-fenotipo</b> .....	<b>18</b>
<b>V.</b>	<b>Evaluación clínica periódica</b> .....	<b>18</b>
	1. Manifestaciones del aparato respiratorio .....	19
	2. Estado nutricional y manifestaciones del aparato gastrointestinal .....	20
	3. Otros sistemas orgánicos.....	20
<b>VI.</b>	<b>Clasificación del grado de afectación</b> .....	<b>20</b>
<b>VII.</b>	<b>Diagnóstico de la exacerbación pulmonar</b> .....	<b>22</b>
<b>VIII.</b>	<b>Exámenes complementarios</b> .....	<b>22</b>
<b>IX.</b>	<b>Tratamiento</b> .....	<b>23</b>
	1. Introducción.....	23
	2. Medidas de prevención .....	23
	3. Terapia inhalatoria .....	24
	4. Kinesioterapia del aparato respiratorio .....	27
	5. Antiinflamatorios .....	30
	6. Antibióticos .....	31
	7. Normas de control de infección .....	37
	8. Internación domiciliaria .....	38
	9. Nuevos tratamientos.....	38
<b>X.</b>	<b>Tratamiento de las complicaciones</b> .....	<b>38</b>
	1. Insuficiencia respiratoria aguda.....	38
	2. Insuficiencia respiratoria crónica. Oxigenoterapia domiciliaria .....	38
	3. Asistencia respiratoria mecánica.....	39
	4. Hemoptisis .....	39
	5. Neumotórax .....	40
	6. La cirugía pulmonar en la fibrosis quística .....	42
<b>XI.</b>	<b>Aspectos nutricionales y gastroenterológicos</b> .....	<b>42</b>
	1. Valoración del estado nutricional.....	42
	2. Recomendaciones nutricionales.....	43
	3. Valoración de la malabsorción .....	44

4. Uso de enzimas pancreáticas.....	44
5. Respuesta inadecuada al tratamiento con enzimas.....	45
6. Recomendaciones para el manejo nutricional.....	45
7. Guía para el apoyo nutricional.....	46
8. Trastornos hidroelectrolíticos.....	48
<b>XII. Patologías gastrointestinales .....</b>	<b>48</b>
1. Constipación .....	48
2. Síndrome de obstrucción intestinal distal .....	48
3. Prolapso rectal .....	49
4. Colonopatía fibrosante .....	49
5. Reflujo gastroesofágico.....	49
6. Enfermedad hepática.....	49
7. Pancreatitis .....	49
<b>XIII. Íleo meconial.....</b>	<b>49</b>
<b>XIV. Diabetes .....</b>	<b>50</b>
<b>XV. Enfermedad ósea.....</b>	<b>51</b>
<b>XVI. Organización de la atención .....</b>	<b>52</b>
<b>XVII. Adolescencia .....</b>	<b>52</b>
<b>XVIII. Transición.....</b>	<b>52</b>
<b>XIX. Estadio final.....</b>	<b>53</b>
<b>XX. Vademécum .....</b>	<b>53</b>
<b>XXI. Apéndices .....</b>	<b>56</b>
1. Prueba del sudor .....	56
2. Asesoramiento genético .....	58
3. Hoja de control clínico.....	59
4. Puntaje radiológico de Brasfield modificado.....	60
5. Puntaje tomográfico de Bhalla.....	61
6. Puntaje clínico de Schwachman modificado.....	62
7. Métodos de desinfección de equipos de terapia respiratoria en el hogar.....	63
<b>XXII. Siglas empleadas en el texto .....</b>	<b>64</b>
<b>XXIII. Bibliografía recomendada.....</b>	<b>64</b>

## I. INTRODUCCIÓN

Esta Guía ha sido elaborada por profesionales interesados en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con Fibrosis Quística (FQ), reunidos a propuesta del Comité Nacional de Neumonología de la Sociedad Argentina de Pediatría.

Su primera versión se publicó en el año 1999; posteriormente se actualizaron distintos aspectos de la enfermedad en 2008 y en la presente guía se incorpora información relevante según niveles de evidencia publicada en los últimos años.

Su objetivo es promover la adecuada asistencia de los pacientes con FQ sobre la base de la información científica disponible. Dadas las múltiples manifestaciones, formas de presentación y grados de afectación, resulta imposible redactar un documento que logre ser completo.

No se espera que en el cuidado individual de pacientes se aplique exactamente esta guía; pero sí, que sirva para que las bases mínimas de evaluación y tratamiento sean cumplidas en forma uniforme en los diferentes centros de atención.

*La FQ es una enfermedad genética de herencia autosómica recesiva, caracterizada por disfunción de las glándulas de secreción exocrina.*

Si bien no existen cifras definitivas, datos provenientes de programas de detección de errores congénitos implementados en distintos lugares de nuestro país, permiten estimar su incidencia en 1: 7.213 recién nacidos. De ello, se infiere que la prevalencia de portadores sanos de la mutación es, aproximadamente, de 1:40.

Las primeras descripciones de la FQ fueron realizadas por Fanconi, en 1936, y por Andersen, en 1938. Recién en la década de 1980 se descubrió que el defecto fundamental se debe a la falla en la secreción celular de cloro.

En 1985, el gen responsable del defecto fue localizado en el cromosoma 7; en 1989, se logró su aislamiento y caracterización y, a partir de ese momento, se comenzó a comprender la estructura y función de la proteína codificada por este gen, denominada Reguladora de Conductancia de Transmembrana de Fibrosis Quística (CFTR, por su sigla en inglés): un canal activado por AMP cíclico que conduce el cloro a través de las membranas de las células epiteliales y que regula otros canales. Estos conocimientos posibilitaron, hoy en día, el desarrollo de nuevas estrategias de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad.

Según datos del Registro Nacional de Fibrosis Quística (RENAFQ), sobre 628 pacientes registrados a julio de 2013, se realizó diagnóstico con manifestaciones clínicas instaladas en el 88,4% y en 11,6% mediante pesquisa neonatal. La implementación de programas de pesquisa neonatal es variable en las diferentes provincias, pero en los últimos años disminuyó la edad de diagnóstico, siendo menor de 1 mes en el 11,6% y entre 1 y 11 meses de vida en el 54% de los pacientes; la mediana de edad al diagnóstico fue de 4 meses. Cuanto más tardío es el diagnóstico, más se posterga la iniciación del tratamiento apropiado, que se asocia a un incremento en la morbilidad y mortalidad.

*En los últimos años se ha observado, a nivel mundial, un importante aumento en la media de la edad de sobrevida, como resultado del diagnóstico precoz, el conocimiento de los mecanismos de la enfermedad, el tratamiento adecuado basado en la fisiopatología, la formación de equipos interdisciplinarios integrados por: neumonólogos, kinesiólogos, nutricionistas, gastroenterólogos, enfermeras, bioquímicos, trabajadores sociales, psicoterapeutas y genetistas, los cuidados en centros de FQ, y las medidas de control de infección.*

En nuestro país se desconoce la edad exacta de sobrevida, pero un número creciente de pacientes adolescentes y mayores de 18 años, hacen necesaria la vinculación de los equipos pediátricos y de adultos para llevar a cabo la transición y transferencia de los pacientes. Los equipos de FQ deben elaborar un informe periódico destinado al pediatra o médico de cabecera con los resultados de la evaluación del aparato respiratorio y el estado nutricional, así como de las conductas terapéuticas indicadas.

## II. FISIOPATOLOGÍA

La disfunción del canal de cloro en el epitelio respiratorio determina una alteración en las secreciones bronquiales, con aumento de su viscosidad y alteración de la depuración mucociliar. La infección endobronquial con microorganismos característicos, especialmente *Pseudomonas aeruginosa*, induce un proceso inflamatorio persistente y no controlado; se desencadena un círculo vicioso que conduce a la tríada característica de la enfermedad: *obstrucción bronquial-inflamación-infección*, que librada a su evolución natural conduce a daño pulmonar irreversible, con bronquiectasias, insuficiencia respiratoria y muerte.

### III. DIAGNÓSTICO

#### 1. Generalidades

Resulta esencial confirmar el diagnóstico de FQ en el momento oportuno y con alto grado de adecuación, para evitar pruebas innecesarias, proveer tratamiento adecuado, asesoramiento genético y asegurar el acceso a servicios especializados.

En la mayoría de los casos se encuentran una o más expresiones clínicas de la enfermedad, que se confirma con la prueba del sudor. Casi todos los pacientes exhiben enfermedad sinusopulmonar crónica y el 85-90% tiene insuficiencia pancreática exocrina.

El diagnóstico de la enfermedad se basa en criterios clínicos y estudios de laboratorio.

Se sospecha FQ cuando existe:

- Una o más de las siguientes **características fenotípicas**:
  - Enfermedad sinusopulmonar crónica.
  - Anormalidades gastrointestinales o nutricionales.
  - Síndrome de pérdida de sal.
  - Azoospermia.
- **o hermano/a con FQ.**
- **o pesquisa neonatal positiva.**

Se confirma la patología con:

- Resultado positivo de la **prueba del sudor** en al menos 2 ocasiones,
- o presencia de **2 mutaciones del CFTR** causantes de FQ,
- o demostración de **diferencia de potencial nasal transepitelial anormal.**

A partir de la identificación de las diferentes mutaciones del gen CFTR y la medición de la propiedad bioeléctrica transepitelial se ha podido definir un espectro clínico más amplio para la FQ. En aproximadamente 2% de los pacientes existe un fenotipo "atípico" caracterizado por enfermedad pulmonar crónica, suficiencia pancreática y concentraciones de cloruros en sudor normales o con valores límites. Además, existen presentaciones monosintomáticas, con predominio de una manifestación clínica única, por ejemplo, anormalidades en los electrolitos, pancreatitis, enfermedad hepática, sinusitis o azoospermia obstructiva. En ellas es importante realizar una exhaustiva evaluación clínico-radiográfica y de laboratorio, que incluya microbiología del tracto respiratorio, función

pulmonar y pancreática, evaluación de senos paranasales y del tracto genital masculino, para ayudar a arribar al diagnóstico.

#### 2. Hallazgos clínicos

##### *Enfermedad respiratoria*

Es la responsable de la mayor proporción de morbilidad y mortalidad en FQ y, junto con la malabsorción, la forma de presentación clínica más frecuente. La padecen más del 95% de los pacientes, aunque los grados de afectación son variables, incluso entre hermanos.

En los niños pequeños es habitual la tos seca y recurrente, y en el examen físico suele hallarse taquipnea persistente, aumento leve del diámetro antero-posterior del tórax, disminución de la expansión torácica, persistencia de retracción intercostal y obstrucción bronquial. Es relativamente frecuente el diagnóstico de "bronquiolitis u obstrucción bronquial recurrente con mala respuesta al tratamiento".

Los niños más grandes pueden presentarse con obstrucción bronquial, pero la tos es el síntoma más frecuente, con secreciones que varían de mucosas a purulentas, de acuerdo al grado de compromiso infeccioso. La tos se acompaña de grados variables de deformidad torácica, con aumento del diámetro anteroposterior. La auscultación del tórax es variable, en general sin ruidos agregados en los períodos intercríticos y con rales en las exacerbaciones o en niños con afectación grave.

En la enfermedad avanzada pueden demostrarse bronquiectasias con broncorrea, con hemoptisis o sin ella, uñas en vidrio de reloj y dedos en palillo de tambor (hipocratismo digital). La cianosis es un signo tardío.

La persistencia en las secreciones bronquiales de *Haemophilus influenzae* no tipificable o de *Staphylococcus aureus* debe alertar hacia el diagnóstico de la enfermedad. **El hallazgo de *Pseudomonas aeruginosa* en los cultivos requiere, en forma absoluta, descartar FQ.**

La radiografía de tórax en la afectación leve solo exhibe insuflación. Con el progreso de la afectación aparecen imágenes de bronquitis, con áreas de consolidación en parches y luego típicas bronquiectasias, en las variedades cilíndricas, varicosas y finalmente saculares.

##### *Senos paranasales*

En la casi totalidad de los pacientes es posible demostrar opacificación de los senos paranasales en las radiografías; en ocasiones

existen síntomas de sinusitis crónica que pueden desencadenar exacerbaciones infecciosas en las vías aéreas inferiores, así como anosmia, cefaleas y complicaciones como el mucocoele.

*En todo paciente con pólipos nasales sin una causa clara debe descartarse FQ, ya que el 10-25% de los pacientes con FQ tienen pólipos. Se manifiestan por obstrucción nasal persistente.*

#### *Íleo meconial (IM)*

En 10-20% de los pacientes, el íleo meconial puede ser la primera manifestación de la enfermedad. Se produce por la impactación de meconio deshidratado en el íleon terminal, con un cuadro de obstrucción intestinal. La mayoría son insuficientes pancreáticos. Puede sospecharse antes del parto por ecografía, a partir de la semana 18 de gestación (intestino hiperecogénico) o presentarse al nacimiento, con distensión abdominal progresiva, vómitos biliosos y falta o retardo en la eliminación de meconio. La radiografía de abdomen suele evidenciar asas intestinales dilatadas, con áreas de aire mezcladas con meconio deshidratado, habitualmente en el cuadrante inferior derecho. En ocasiones pueden verse imágenes de calcificación.

En pacientes con íleo meconial, los niveles de tripsina inmunorreactiva suelen ser bajos y la obtención de sudor puede, en ocasiones, resultar dificultosa a esta edad. De todas maneras, su presencia es altamente característica de FQ.

#### *Malabsorción intestinal*

Ochenta y cinco a 90% de los pacientes con FQ tienen insuficiencia pancreática (IP) exocrina que se manifiesta con deposiciones abundantes, fétidas con características grasas (hipocoloreadas, brillantes, aceitosas).

El 10-15% restante presenta suficiencia pancreática (SP), aunque en la mayoría hay alteraciones hidroelectrolíticas no detectables por los métodos habituales de diagnóstico, solo manifestadas por disminución de la secreción de bicarbonato ductal. En los pacientes sin malabsorción, el diagnóstico suele ser difícil y generalmente tardío.

La malabsorción intestinal puede no estar presente cuando se realiza el diagnóstico por pesquisa neonatal o en algunos casos en los primeros años de la vida. En este grupo de pacientes debe evaluarse la excreción de grasas o el nivel de elastasa 1- pancreática en materia fecal periódicamente. Esta última puede presentar valores variables durante el primer año de vida,

por lo que se recomienda realizar más de una prueba en los casos dudosos.

La presencia de malabsorción sugiere FQ, pero su ausencia no la descarta.

#### *Prolapso rectal*

Aparece en cerca del 20% de los pacientes menores de 5 años no tratados, con recurrencias frecuentes. Es un signo muy importante, generalmente expresión de malnutrición grave.

#### *Síndrome de obstrucción intestinal distal (SOID)*

Es un cuadro suboclusivo intestinal. Se caracteriza por: constipación, vómitos, dolores abdominales cólicos recurrentes y masa fecal palpable en fosa ilíaca o en flanco derechos. Es muy importante realizar un adecuado diagnóstico diferencial con patologías quirúrgicas.

#### *Retraso del crecimiento*

Es frecuente y se produce por una combinación de factores, entre ellos: incremento de los requerimientos energéticos, enfermedad pulmonar crónica, mala digestión con malabsorción intestinal y disminución del apetito por inflamación pulmonar activa. La detención o falta de progreso en la curva ponderal deben alertar al médico y cabe sospechar FQ.

#### *Ictericia prolongada*

La ictericia colestática neonatal prolongada puede presentarse en los pacientes con íleo meconial (50%) pero también puede hacerlo en los otros recién nacidos afectados sin esa manifestación.

#### *Enfermedad hepática*

Entre 2,5-5% de los pacientes con FQ desarrollan enfermedad hepática clínicamente significativa, con desarrollo de hipertensión portal. El proceso se caracteriza por cirrosis biliar, focal o difusa, expresado en ocasiones por esplenomegalia, várices esofágicas y sangrado digestivo. El fallo en la función hepática es una manifestación tardía.

Otra complicación relacionada es la litiasis vesicular, con una prevalencia mayor que en la población general, especialmente en los pacientes de mayor edad.

La enfermedad hepática es responsable de aproximadamente 1-2% de la mortalidad total de la FQ.

#### *Síndrome de anemia, edema e hipoproteïnemia*

Es un cuadro grave, presente en alrededor del 5% de niños menores de 6 meses de edad, generalmente alimentados con pecho materno. En presencia de un paciente con estas características y sin diagnóstico etiológico claro, se debe descartar FQ. Frecuentemente se asocia a dermatitis. Antes de realizar la prueba del sudor debe resolverse el edema, por el riesgo de resultados falsos negativos.

#### *Diabetes asociada a la FQ*

La prevalencia es de alrededor de 20% en adolescentes y entre 40 y 50% en adultos. Se debe a afectación secundaria del páncreas endocrino, debido a los quistes y fibrosis en el páncreas exocrino. En general, no se presenta en los primeros años de la vida y es más frecuente su aparición en la adolescencia. A pesar de ello, es conveniente la investigación rutinaria anualmente a partir de los 10 años de edad.

#### *Glándulas sudoríparas*

Las altas pérdidas de cloruros en el sudor determinan que, en ocasiones, los familiares consulten por "sudor salado". Es la alteración funcional que posibilita confirmar el diagnóstico mediante la prueba del sudor. Las pérdidas pueden ser tan importantes que los pacientes suelen notar cristales de sal en la línea de implantación del cuero cabelludo, en las ropas o el interior del calzado.

La pérdida crónica de sal por el sudor y otros fluidos puede conducir a depleción electrolítica grave y a un síndrome pseudo-Bartter. Esta presentación suele hallarse en pacientes de baja edad.

En épocas de calor, es frecuente que se desarrolle deshidratación hiponatrémica y alcalosis hipoclorémica, hiponatrémica e hipopotasémica grave, que requieren intervención inmediata; en ocasiones, es la forma de debut de la enfermedad.

#### *Aparato reproductor*

El 95% de los varones son infértiles por azoospermia secundaria a la ausencia congénita bilateral de los conductos deferentes. La esterilidad masculina puede ser una manifestación de la enfermedad, aun con prueba del sudor negativa. La evaluación de varones pospuberales debería incluir un minucioso examen del tracto urogenital, con análisis del semen y ecografía urogenital.

Las mujeres en general presentan disminución de la fertilidad y retraso puberal, debido a la menor hidratación del moco cervical y/o deficiente estado nutricional.

#### *Historia familiar de FQ*

Cuando está presente es un dato muy orientador, aunque su ausencia no la descarta. Debe realizarse prueba del sudor en todos los hermanos de un paciente con FQ.

#### *Manifestaciones clínicas menos frecuentes*

Artropatía y vasculitis, generalmente en adolescentes y adultos. Se han descrito enfermedades malignas, especialmente en el tracto gastrointestinal y procesos autoinmunológicos. La amiloidosis puede ser una complicación de la actividad inflamatoria crónica producida por la infección pulmonar.

### **3. Indicadores de suma importancia para el diagnóstico**

#### *Respiratorios*

- Vía aérea superior
  - Pólipos nasales
  - Enfermedad de senos paranasales (opacificación pansinusal)
- Vía aérea inferior
  - Taquipnea y tiraje persistentes
  - "Bronquiolitis recurrente"
  - Obstrucción bronquial recurrente de presentación atípica o persistente
  - Sibilancias con insuflación persistente
  - Tos crónica - bronquitis crónica
  - Aislamiento en secreciones bronquiales de *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa* (especialmente fenotipo mucoso)
  - Infección respiratoria baja recurrente
  - Bronquiectasias
  - Hemoptisis
  - Radiografía de tórax con insuflación persistente
  - Atelectasia persistente

#### *Gastrointestinales*

- Íleo meconial
- Ictericia neonatal prolongada
- Malabsorción - esteatorrea
- Prolapso rectal
- Litiasis biliar
- Cirrosis e hipertensión portal
- Pancreatitis (en suficientes pancreáticos)

*Otros*

- Fallo de crecimiento
- Historia familiar positiva
- Sabor salado en el sudor. Cristales de sal en el cuero cabelludo y frente
- Edema e hipoproteinemia
- Hipocratismo digital
- Azoospermia y ausencia de conductos deferentes
- Alcalosis metabólica
- Diabetes
- Pesquisa neonatal positiva

*Luego de confirmado el diagnóstico, se debe realizar prueba de sudor a los hermanos aunque carezcan de manifestaciones clínicas e independientemente de la edad (Tabla 1).*

**4. El laboratorio en el diagnóstico***Prueba del Sudor*

La determinación *cuantitativa* de cloruros en secreción de sudor continúa siendo la prueba de laboratorio más importante para confirmar la sospecha clínica de la enfermedad.

Para su correcta realización y resultados válidos es importante que el procedimiento sea llevado a cabo con una metodología estandarizada, por un profesional con experiencia y en centros donde se efectúen un número adecuado de pruebas, para obtener un buen control de calidad; dicho profesional será responsable de la obtención y análisis de la muestra, del control de calidad y la interpretación bioquímica de los resultados, a fin de minimizar el potencial riesgo de resultados falsos, tanto positivos como negativos.

La prueba consiste en la estimulación de las glándulas sudoríparas mediante iontoforesis con pilocarpina, la recolección del sudor y la

cuantificación de la concentración de cloruros; el sudor se colecta en gasa o papel de filtro (método de Gibson y Cooke) o mediante el dispositivo Macroduct® (ver descripción del procedimiento en el *Apéndice 1*).

El peso mínimo aceptado de la muestra de sudor depende del tamaño del electrodo usado para la estimulación, del tamaño de la gasa o papel de filtro usado en la recolección y del tiempo durante el cual se efectúa esta última. La tasa de sudoración deber ser superior a 1 g/m<sup>2</sup>/min. En general, esto corresponde a un peso de 75 mg, cuando se usa para la estimulación un electrodo de 3,8 cm x 3,8 cm (área mínima del electrodo 14,06 cm<sup>2</sup>) y la muestra se recoge sobre una gasa de 5 cm x 5 cm durante 30 minutos.

*Los resultados de la prueba del sudor siempre deben ser evaluados a la luz del cuadro clínico y de la edad del paciente y no como único elemento diagnóstico (Tabla 2).*

*Los individuos con valores intermedios deben ser evaluados nuevamente hasta lograr una definición en un centro de FQ.*

**Advertencia:** toda técnica de lectura directa, ya sea por conductividad o por el sistema de electrodo ion específico o selectivo, parche indicador de cloruros, medida de la osmolaridad, determinación única de sodio, cristalización del sudor, etc., no debe emplearse como método confirmatorio, ya que la cantidad de sudor obtenida no es cuantificada, ni se previenen los riesgos de evaporación y condensación de la muestra, razón por la cual nunca deben ser usados como la base de un diagnóstico definitivo de FQ.

El método de conductividad del sudor mide esta propiedad eléctrica de la totalidad de los iones; emplea el dispositivo colector Macroduct® y el analizador (*Sweat-Chek*). Es un método

TABLA 1. Características clínicas más frecuentes agrupadas según edad

Recién nacido	Menores de 2 años	Niños	Adolescentes y adultos
Íleo meconial	Fallo de crecimiento	Malabsorción	Pólipos nasales
Ictericia prolongada	Esteatorrea	Fallo de crecimiento	Sinusitis crónica
Tos y taquipnea persistente	Infección respiratoria recurrente/bronquiolitis	Tos crónica	Bronquitis crónica/bronquiectasias
Pobre ganancia de peso	Atelectasia persistente	Infección pulmonar recurrente/bronquiectasias	Hipocratismo digital
	Edema/hipoproteinemia	Cultivo de secreción positivo para <i>Staphylococcus aureus</i> o <i>Pseudomonas</i>	Azoospermia
	Prolapso rectal	Pólipos nasales	Cirrosis biliar
	Síndrome depleción salina	Diagnóstico de FQ en familiar	Diabetes
			Litiasis vesicular

Tabla 2. Intervalos de referencia de cloruros de acuerdo a la edad

	Edad	
	Menores de 6 meses	Mayores de 6 meses
Valor normal	≤ 29 mmol/L	≤ 39 mmol/L
Valor intermedio	30-59 mmol/L	40-59 mmol/L
Valor patológico compatible con FQ	≥ 60 mmol/L	≥ 60 mmol/L

de *pesquisa*, que **debe ser confirmado** por la determinación cuantitativa de cloruros.

*Consideraciones prácticas:*

- Debe ser realizada, de ser posible, en pacientes estables, bien hidratados y libres de mineralocorticoides 72 horas antes de la prueba. Durante el primer día de vida, los valores pueden estar transitoriamente elevados; se recomienda realizar la prueba de sudor en niños asintomáticos de 2 o más semanas de vida y más de 2 kg de peso. En pacientes sintomáticos puede realizarse desde las 48 horas de vida.
- El sitio de elección para la recolección del sudor es el antebrazo; cuando no se puede recolectar el sudor de ese sitio, puede realizarse en el muslo.
- Nunca estimular y recolectar el sudor de la cabeza o la frente (posibles quemaduras), ni del tórax.
- Nunca colocar los electrodos de manera que la corriente atraviese el tronco (potencial riesgo cardíaco).
- Extender a más de 30 minutos el tiempo de recolección no aumenta significativamente la cantidad de sudor e incrementa el riesgo de obtener un resultado falso negativo, por proceder de glándulas estimuladas en forma sub-óptima.
- No se deben sumar muestras de distintas zonas para alcanzar la cantidad mínima de sudor.
- Se pueden obtener dos muestras el mismo día, realizando la estimulación y recolección en sitios diferentes, una en cada antebrazo, las que a modo de control de calidad no deben tener una diferencia mayor a 10 mmol/L para valores inferiores a 60 mmol/L, y no mayores a 15 mmol/L cuando el resultado sea mayor a 60 mmol/L.
- Estabilidad y conservación de la muestra: es importante que se realice la colección del sudor y su análisis en el mismo día; no obstante, si esto no fuera posible, si la recolección se realizó en gasa o papel de filtro,

la estabilidad de la muestra se mantiene hasta 72 hs a temperatura de refrigeración; en el caso de recolección en sistema Macroduct®, no debe guardarse o transportarse por el riesgo de evaporación.

- Valores superiores a 160 mmol/L no son fisiológicamente posibles y expresan un error.
- Cerca del 98% de los pacientes tienen concentración de cloruros superiores a 60 mmol/L y el 2%, con fenotipos atípicos, pueden presentar valores normales o límites.
- La mayoría de los individuos con pruebas normales presentan valores de cloruros inferiores a 30 mmol/L.

*Factores que influyen sobre la concentración de electrolitos en el sudor:*

Las principales fuentes de error que originan resultados falsos positivos o falsos negativos están generalmente relacionadas con metodología no estandarizada y errores técnicos (esporádica realización de la prueba, personal inexperto, inadecuada estimulación y toma de muestra, contaminación, evaporación, condensación, errores en el peso, en la dilución y elución, en el análisis de cloruros, en el cálculo de los resultados y en su interpretación inadecuada).

Debido a que la concentración de electrolitos en el sudor se ve afectada por la tasa de sudoración, una prueba adecuada requiere que se realice la medición de cloruros en una muestra obtenida con glándulas estimuladas al máximo. No deben realizarse otros estímulos que el indicado en la técnica descrita, por lo que, el aplicar calor, dar bebidas calientes, realizar actividad física, etc. no solo somete al paciente a un estrés inadecuado, sino que puede ser un factor de error.

La cantidad de sudor obtenido debe monitorearse en forma rutinaria y determinar la proporción de pacientes en donde no se logró obtener suficiente muestra. El objetivo debiera ser que la cantidad de muestras insuficientes sea menor al 5% para pacientes mayores de 3 meses de edad. Si esta tasa fuera mayor, deberán investigarse las causas (Tablas 3 y 4).

Se debe repetir la prueba del sudor:

- Siempre que sea positiva.
- Cuando el resultado se encuentra en el rango de valores intermedios.
- Cuando la evolución clínica no es la esperada.

### Diagnóstico molecular

La FQ es una enfermedad autosómica recesiva causada por mutaciones en el gen que codifica una proteína denominada Reguladora de Conductancia de Transmembrana de la Fibrosis Quística (CFTR, por su sigla en inglés). Esta proteína, en condiciones normales, está presente en la membrana apical de las células epiteliales de las glándulas exocrinas donde actúa principalmente en el transporte activo de iones cloruro y parece ser capaz de regular la función de otros canales iónicos. Desde su descubrimiento, en 1989, se han descrito más de 1900 mutaciones y variaciones han sido identificadas en este extenso gen; la mayoría son mutaciones que causan enfermedad. La más frecuente es la denominada  $\Delta F508$  (F508del en su nomenclatura científica) presente, en promedio, en el 70% de los alelos FQ a nivel mundial. Un grupo de tan solo 20 mutaciones aparece con frecuencias individuales superiores al 1% y el resto son muy raras o, en algunos casos, características de un determinado grupo poblacional.

Con el desarrollo de nuevas metodologías diagnósticas se conoce que pueden existir grandes deleciones sobre este gen, con una frecuencia del 2,5% a nivel mundial.

Desde un punto de vista funcional, las mutaciones se agrupan en cinco clases (I-V). La mayoría de ellas conduce a la pérdida completa de la función del canal, ya sea porque afectan la biosíntesis de la proteína (clase I), su maduración (clase II) o su función (mutaciones de clase III). En el caso de las mutaciones de clases IV y V, en cambio, se producen proteínas que retienen una cierta actividad residual. La contribución de estas diferentes variantes alélicas del gen CFTR a la variabilidad clínica o al grado de afectación ha sido evaluada mediante estudios de correlación genotipo-fenotipo.

En general, las mutaciones de clases I, II y III están asociadas a una expresión grave de la enfermedad, que incluye la insuficiencia pancreática. Algunas mutaciones de clase III y las de clase IV se asocian a formas de la enfermedad con suficiencia pancreática y las de clase V a manifestaciones leves o, incluso, monosintomáticas (denominadas formas no clásicas). En la actualidad, se las denomina enfermedades relacionadas al CFTR, tales como la ausencia congénita de conductos deferentes, la pancreatitis crónica idiopática y las bronquiectasias, entre otras. El creciente conocimiento de la etiología y la patogenia de la enfermedad a nivel molecular motivó el desarrollo de nuevas estrategias farmacoterapéuticas orientadas a corregir la disfunción del gen, por lo que la genotipificación de los pacientes FQ adquiere también importancia para la futura aplicación de tratamientos específicos de acuerdo a la clase de mutación (terapia

TABLA 3. Patologías que pueden estar asociadas a electrolitos elevados en sudor

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

\* La prueba del sudor se normaliza cuando se resuelve la patología de base.

TABLA 4. Prueba del sudor falso-negativa

Por errores técnicos	En pacientes con FQ:
Por baja tasa de sudoración	• Edema e hipoproteinemia*
	• Algunas mutaciones con cloruros en valores "intermedios":
	R117H (7T)
	3849+10kb C-T
	G551S
	D1152H
	A455E
	IVS8-5T

\* Repetir la prueba cuando se corrija esa situación.

alelo-específica). Ejemplo de ello es la reciente aprobación por parte de la FDA de un potenciador de la proteína CFTR, que incrementa el tiempo de apertura del canal y el flujo de cloruros. Esta nueva medicación (Ivacaftor) ha demostrado efectividad en pacientes con la mutación G551D (clase III) muy poco frecuente en población argentina (0,12% de los alelos FQ).

El número e incidencia de las mutaciones que causan FQ varía ampliamente según el origen étnico y la localización geográfica de cada población (*The Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium*, CFGAC: <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr>). Estudios realizados en la Argentina han mostrado un amplio espectro de alteraciones en el gen CFTR. En total se han descrito 52 mutaciones diferentes; la mutación  $\Delta F508$  está presente en el 56-60% de los cromosomas FQ, frecuencia similar a la encontrada en poblaciones del sur de Europa, entre ellas, poblaciones heterogéneas como la italiana y la española. La segunda mutación más frecuente es G542X, presente en alrededor del 5% de los cromosomas. Otras 16 mutaciones (N1303K, W1282X, 1717-1G>A, 3849+10KbC>T, R334W, G85E, DI507, 2183AA>G, 2789+5G>A, 1811+1.6Kb A>G, R1162X, R553X, R1066C, 621+1G>T, 3659delC y 1898+1G>A) presentan frecuencias cercanas al 1-2%, de acuerdo a la población analizada (Visich y col., 2002; Oller de Ramírez y col., 2006 y 2008; Palumbo y Orellano, comunicación personal). El resto de las mutaciones se presenta con frecuencias menores.

El análisis conjunto de las mutaciones más frecuentes permite detectar, en promedio, alrededor del 75% de los alelos afectados en nuestra población. Comunicaciones recientes muestran que las delecciones en el gen CFTR tendrían cierta preponderancia en la población argentina representando hasta un 11% de los alelos FQ desconocidos, y su análisis permitiría incrementar cerca de un 3% la tasa de detección de los mismos (Crespo y col., 2012).

En general, se acepta que el nivel de sensibilidad mínimo requerido para que un método de laboratorio pueda ser utilizado como método de diagnóstico es del 70%, por lo que todo estudio en población de Argentina debería incluir las mutaciones más frecuentes anteriormente mencionadas. Los equipos (*kits*) comerciales disponibles en el mercado, desarrollados para poblaciones de Europa y Estados Unidos, detectan un variado número de mutaciones (entre 25 y 50) que han sido reconocidas como causantes de

enfermedad. En general estos equipos incluyen las mutaciones más frecuentes de nuestra población y, en consecuencia, su utilización permite alcanzar adecuados niveles de sensibilidad (75-80%).

Es importante destacar que, siendo la Fibrosis Quística una enfermedad autosómica recesiva, la detección de dos alelos mutados (una mutación en cada copia del gen CFTR) es diagnóstico de certeza. Sin embargo, la no detección de mutaciones no excluye la patología ya que, como se ha visto, los estudios disponibles se limitan en general al análisis de las mutaciones más frecuentes.

Dado que las mutaciones del gen CFTR pueden producirse en *cis* (ambas en el mismo cromosoma), es importante obtener una muestra de cada progenitor para confirmar la herencia de cada alelo mutado. Este requerimiento toma relevancia en la actualidad debido a que la presencia de una gran delección en uno de los alelos se podría comportar en el análisis de igual manera que un homocigoto para una mutación.

En los últimos años, un número importante de pacientes jóvenes y adultos han sido diagnosticados en forma tardía con expresión atípica de FQ. La presencia de mutaciones *leves* podría explicar, en parte, el diagnóstico tardío. La demostración de dos mutaciones en personas con fenotipos atípicos y valores de cloruros en sudor intermedios o normales reafirma la necesidad de realizar análisis moleculares.

La secuenciación de la región codificante completa y de las uniones exón/intrón del CFTR permite alcanzar una mayor sensibilidad que la búsqueda de mutaciones frecuentes. Sin embargo, estas técnicas son aún muy laboriosas y de alto costo, motivo por el cual en la mayoría de las poblaciones *solo se utilizan en pacientes con alta sospecha clínica en los cuales ni la prueba de sudor y el análisis de las mutaciones frecuentes pudieron confirmar la enfermedad*. Aumenta la complejidad al identificar alteraciones cuyas consecuencias patológicas no son del todo claras (polimorfismos, mutaciones leves que causan enfermedades relacionadas al CFTR o, efectivamente, mutaciones causantes de FQ) por lo que puede ser complicado el entendimiento de los cambios genómicos. Durante los últimos 30 años se ha realizado por la técnica de Sanger que analiza pequeños fragmentos de ADN. En los últimos años, se han desarrollado tecnologías de secuenciación masiva (*Next Generation Sequencing*) que permiten la secuenciación simultánea de grandes extensiones de ADN. Aunque el acceso a estas nuevas

tecnologías aún no se ha establecido en nuestro país, se espera que en los próximos años los costos se reduzcan significativamente y de este modo, secuenciar el gen *CFTR* se hará más accesible. Aún así, esta metodología diagnóstica debería ser utilizada solo en aquellos casos perfectamente determinados clínicamente por un especialista y no como una técnica de primer orden para descartar FQ.

Un aporte importante para la interpretación de las consecuencias clínicas de una determinada mutación es el proyecto *CFTR2* (*Clinical and Functional Translation of CFTR*, <http://www.cftr2.org>), que proporciona información clínica y funcional completa, avanzada y revisada por expertos, sobre un gran conjunto de mutaciones.

#### *Indicaciones para realizar estudio molecular:*

- Confirmación del diagnóstico en casos dudosos (valores de cloruros en sudor intermedios o límites).
- Diagnóstico en recién nacidos con patología sugestiva.
- Diagnóstico presintomático en recién nacidos y lactantes con sospecha de FQ por antecedentes familiares o pesquisa neonatal positiva.
- Definición genotípica de los pacientes con FQ confirmada y detección de portadores asintomáticos de la familia, para su adecuado asesoramiento genético.
- Diagnóstico de formas con presentación atípica.
- Diagnóstico prenatal en biopsia de vellosidades coriónicas o amniocentesis.
- Diagnóstico preimplantatorio.

El conocimiento del genotipo es también de utilidad para:

- Predicción de ciertas características fenotípicas, como la función pancreática (correlación genotipo-fenotipo).
- Categorización de pacientes para el diseño e implementación de futuras estrategias terapéuticas.

#### *Condiciones de la muestra:*

Se recomienda obtener una muestra de sangre entera anticoagulada con EDTA al 5% en tubo de plástico o, de no ser posible, una muestra de sangre impregnada en papel de filtro.

En aquellos pacientes que han sido transfundidos, se sugiere obtener la muestra pasados los 30 días de la misma.

#### *Potencial de membrana*

El epitelio respiratorio, incluido el nasal, regula la composición del fluido que baña la superficie de la vía aérea, transportando sodio y cloro. Este transporte activo genera una diferencia de potencial eléctrico transepitelial que puede medirse *in vivo*.

Las anomalías en el transporte iónico en el epitelio respiratorio de pacientes con FQ se asocian con un patrón característico comparado con el epitelio normal: potencial basal más negativo, mayor cambio ante la exposición a amiloride y respuesta escasa o nula ante la perfusión de la mucosa con solución libre de cloro.

Es de suma importancia la estandarización de la técnica y su metodología, antes de interpretar sus resultados. La medición no debe ser realizada en pacientes con rinitis, pólipos o que tengan una sonda que pueda erosionar el epitelio nasal. Su mayor utilidad diagnóstica se encuentra en los casos atípicos.

#### *Estudios adicionales en presentaciones atípicas*

En los casos en que las características clínicas son parcialmente consistentes con FQ, pero los resultados de la prueba del sudor no confirman la enfermedad y solo se identifica una mutación, los siguientes estudios que evalúan los efectos en órganos blancos pueden ser de utilidad:

#### *Pruebas de malabsorción*

Sirven para demostrar pérdida de grasa por materia fecal o déficit de enzimas en el tubo digestivo. Pueden variar desde los muy simples hasta estudios de gran complejidad.

##### a. Sugieren malabsorción

- *Características de la materia fecal:* se debe valorar cantidad, consistencia, olor, color, presencia de grasa y la pérdida anal en "chorro de aceite".
- *Glóbulos de grasa en preparados de materia fecal* observados en el microscopio: es un método poco exacto y su valor depende de varios factores. Puede ser de utilidad como prueba preliminar, pero si es negativo no descarta malabsorción. Puede ser positiva en otras entidades que cursan con pérdida de grasa en materia fecal.
- *Esteatócrito ácido:* es una prueba semicuantitativa. Mediante ultracentrifugación de materia fecal en un tubo capilar, se logra la separación de una capa de partículas de grasa en la porción superior; la lectura se

efectúa con un calibre. Es de utilidad por su rapidez y simplicidad. Valores de referencia: normal 0-2%; patológicos superiores a 4%.

b. Confirman malabsorción

- *Prueba de van de Kamer*: método cuantitativo que consiste en la determinación de ácidos grasos en la cantidad total de materia fecal de 3 días de recolección, sin sobrecarga de grasa, pero asegurando una dieta normal para la edad, con un aporte de 35-40% de calorías como lípidos o un equivalente no menor de 2 g/kg/día de grasas. El porcentaje de absorción de grasa es un índice de mayor confiabilidad que el valor absoluto de excreción, pero exige un conocimiento real de la cantidad de lípidos ingerida. Normalmente, la excreción fecal de grasas es menor que el 7% de la ingesta (coeficiente de absorción mayor del 93%). Las muestras deben ser procesadas individualmente. Es el método de elección para investigar esteatorrea.
- *Quimiotripsina en materia fecal*: es una prueba cuantitativa, colorimétrica. La ausencia de esta enzima en materia fecal orienta hacia la existencia de insuficiencia pancreática exocrina. Se requiere suspender el tratamiento enzimático 5 días antes de la toma de la muestra.
- *Elastasa-1-pancreática en materia fecal*: es una proteasa específica sintetizada por las células acinares del páncreas que no se altera durante el tránsito intestinal. A las 2 semanas de vida alcanza los valores del adulto. Se consideran normales por encima de 200 µg/g de materia fecal; valores inferiores a 100 µg/g se asocian con insuficiencia pancreática grave. La determinación se hace en una muestra aislada de materia fecal mediante el método de enzimoinmunoanálisis (ELISA) y no es necesario suspender el tratamiento enzimático.

*Microbiología del tracto respiratorio*

La caracterización de la flora bacteriana del tracto respiratorio es siempre útil, especialmente en pacientes con características atípicas de FQ. La predilección de *Pseudomonas aeruginosa* para colonizar el tracto respiratorio es bien conocida y la persistencia de la cepa mucóide, es altamente sugestiva de FQ.

Consideración similar debe hacerse con *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* y Complejo *Burkholderia cepacia*.

*Análisis de semen*

La azoospermia obstructiva constituye una evidencia fuerte de FQ, por lo cual el análisis de semen puede ser una ayuda importante para el diagnóstico. Se la encuentra en el 95-99% de los afectados. A los individuos con azoospermia obstructiva se les asignará el diagnóstico de FQ solo si hay evidencia de disfunción del CFTR documentada por concentraciones elevadas de cloruros en sudor, demostración *in vivo* de transporte iónico anormal a través del epitelio nasal o si ha sido posible la determinación de dos mutaciones causantes de FQ.

*Evaluación de senos paranasales*

Los senos son altamente sensibles a bajos niveles de CFTR funcionando, por lo que su evaluación mediante radiografías o tomografía computada es de suma utilidad. Su normalidad es inusual en la FQ.

*Evaluación de la estructura pulmonar*

La tomografía de alta resolución puede demostrar cambios estructurales precoces de las vías aéreas que no son visibles en las radiografías de tórax.

**5. Pesquisa neonatal**

En los últimos años la pesquisa neonatal de FQ experimentó un cambio muy significativo relacionado con su aceptación, difusión e implementación sistemática dentro de los Programas de Detección Neonatal de Enfermedades Congénitas, motivado por las evidencias disponibles acerca de los beneficios resultantes, especialmente sobre el estado nutricional y el crecimiento de los individuos afectados, vinculados con el acceso a un diagnóstico precoz e implementación inmediata de un tratamiento apropiado.

No obstante esto, y a pesar de que en países desarrollados se ha logrado una implementación efectiva desde hace más de 3 décadas, y que existen diversas guías y recomendaciones publicadas en relación al manejo de la enfermedad, aún no existe un protocolo analítico universalmente aceptado para ejecutar dicha pesquisa.

*Estrategias de pesquisa*

Actualmente existen distintas estrategias para llevarla a cabo; todas comparten la misma prueba inicial, que consiste en la *medida de tripsina inmunorreactiva (IRT en su nomenclatura internacional)* sobre muestras de sangre entera impregnadas en papel de filtro (MSPF). Sin embargo, la medida aislada de IRT no ofrece grandes ventajas puesto que presenta una muy baja especificidad y valor predictivo positivo, razón por la cual las diferentes estrategias disponibles asocian la medida de IRT a otro marcador como puede ser la misma IRT en una segunda muestra, ADN o Proteína Asociada a Pancreatitis (PAP) dando lugar así a diversas alternativas que difieren en su sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, tasa de recitación, aplicabilidad, complejidad operativa y costos.

La elección de una u otra estrategia dependerá de diversos factores que incluyen el propósito del programa de pesquisa, es decir qué es lo que se pretende detectar, la composición étnica de la población a estudiar, la frecuencia y distribución de mutaciones, la complejidad del laboratorio de pesquisa y la disponibilidad de personal idóneo para la realización de técnicas moleculares, y el presupuesto disponible.

De este modo, ante un resultado anormal de IRT en la primera muestra se plantean tres alternativas:

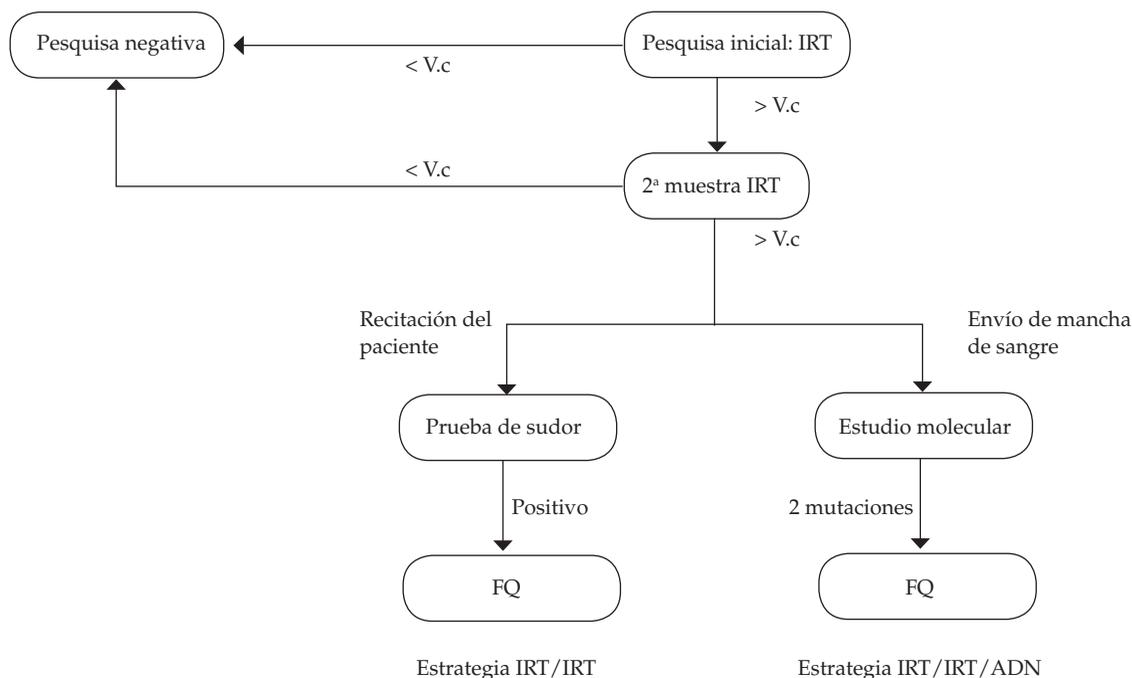
1) *Recolección de una segunda MSPF antes de cumplir un mes de vida para realizar una segunda determinación de IRT (Tabla 5)*

Esta opción es la que se utiliza en las estrategias IRT/IRT e IRT/IRT/ADN. Ante la reiteración de un resultado anormal de IRT (segunda muestra positiva), en la primera estrategia se cita para confirmar o descartar la patología mediante prueba del sudor, mientras que en la segunda, se procede a realizar estudios moleculares sobre la misma MSPF para la búsqueda de mutaciones en el gen CFTR. Si el estudio molecular no permite resolver el diagnóstico se cita al recién nacido para realizar prueba del sudor.

2) *La realización de estudios moleculares sobre la misma MSPF recolectada para la prueba inicial (Tabla 6)*

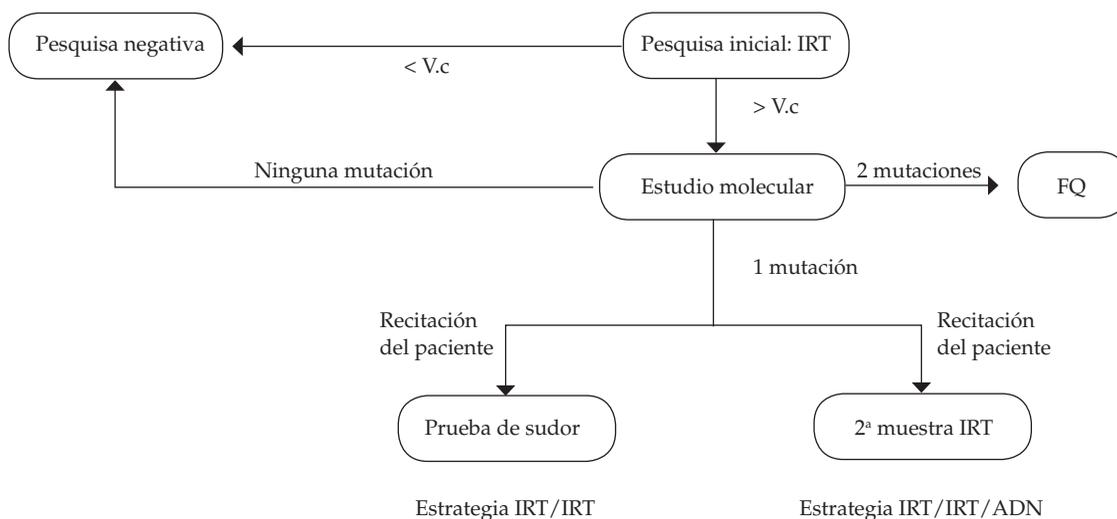
Esta alternativa es la que se utiliza en las estrategias IRT/ADN e IRT/ADN/IRT. Al igual que en la alternativa anterior, la presencia de dos mutaciones confirma el diagnóstico. Si el análisis molecular no es concluyente (presencia

TABLA 5.



v.c = valor de corte.

TABLA 6.



V.c.= valor de corte

de una mutación o un valor de IRT muy alto sin mutación detectable), se cita para realizar prueba del sudor (estrategia IRT/ADN), o se solicita una segunda MSPF para realizar una segunda IRT (estrategia IRT/ADN/IRT), procediéndose de aquí en más en concordancia con lo descrito para la estrategia IRT/IRT.

3) La medida de PAP sobre la misma MSPF recolectada para la prueba inicial (Tabla 7)

Esta estrategia se conoce como IRT/PAP y en la misma, la indicación de la prueba de sudor se realiza solamente cuando la PAP también arroja un valor aumentado.

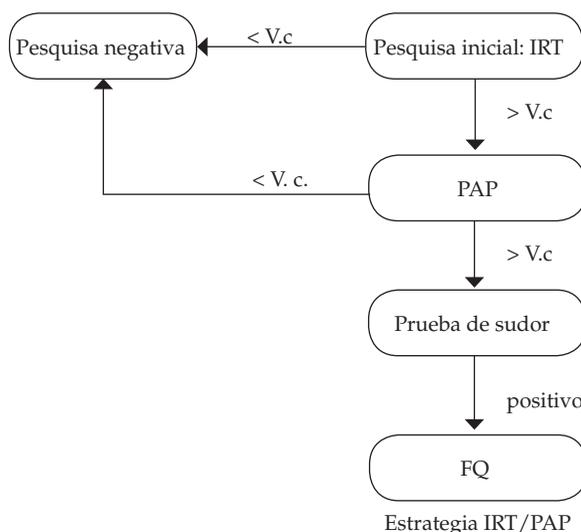
Ventajas y limitaciones de las estrategias

El análisis molecular tiene como principal ventaja el aumento significativo de la especificidad ya que identifica rápidamente los falsos positivos causados por un aumento inespecífico de IRT en individuos sin FQ puesto que, si en el estudio molecular no se detectaran mutaciones, se evita la carga de angustia y ansiedad de los padres, quienes no serán notificados del resultado anormal de la IRT; y al no resultar necesaria una segunda muestra, se disminuye la tasa de recitación.

También permite incrementar la sensibilidad, con valores del orden del 94-97%, aunque resulta necesario utilizar valores de corte de IRT inferiores, que incrementan el número de muestras que requerirán estudios moleculares, implicando mayores costos.

La estrategia IRT/ADN presenta como desventajas, la detección de portadores y la detección de individuos afectados por mutaciones que dan lugar a variantes clínicamente leves de FQ, que pueden ocasionar una estigmatización indeseada. En cuanto a la aplicabilidad del análisis molecular se debe considerar la existencia en nuestro país de un espectro muy amplio de mutaciones, con una relativamente baja prevalencia de  $\Delta F508$  (56-60% de los alelos FQ), por lo que el análisis molecular

TABLA 7.



v.c.= valor de corte.

no debe estar restringido al estudio de  $\Delta F508$  sino que debe extenderse al grupo de mutaciones más prevalentes en nuestra población, para alcanzar una sensibilidad adecuada.

En relación a la estrategia IRT/PAP sus principales ventajas radican en que elimina la necesidad de disponer de una infraestructura especial de laboratorio para realizar análisis genéticos, evita la detección de portadores y formas leves de FQ, conserva o incrementa la sensibilidad respecto de IRT/ADN, e incrementa la especificidad y reduce el número de pruebas de sudor solicitadas respecto de IRT/IRT. Su principal desventaja radica en que puede presentar resultados falsos negativos en muestras colectadas antes de las 48 hs de vida.

#### *Limitaciones de la medida de IRT*

Actualmente, la medición de IRT sigue siendo el marcador de elección para la prueba inicial en la pesquisa neonatal de FQ. Pero hay que recordar que existe una variabilidad analítica inherente a los métodos de medida que puede dar lugar tanto a resultados falsos positivos como falsos negativos, así como una variabilidad biológica muy difícil de minimizar sin una pérdida significativa de especificidad que puede dar lugar a resultados falsos negativos; esto determina que la sensibilidad de la pesquisa esté por debajo de los valores óptimos, con lo cual los resultados falsos negativos resultan un hallazgo esperable. Por otra parte también es conocido que algunos individuos sanos o afectados con otras patologías específicas, pueden presentar niveles aumentados de IRT en el período neonatal, hecho que también puede observarse en individuos portadores de una mutación en el gen CFTR.

Por todo esto, es muy importante remarcar que la pesquisa neonatal de FQ puede presentar tanto resultados falsos positivos como negativos y que, *ante un niño con síntomas compatibles con la enfermedad y resultados normales en las pruebas de pesquisa se debe indicar en forma inmediata la realización de la prueba del sudor.*

#### *Recolección de muestras y consideraciones especiales*

Las muestras de sangre para la pesquisa neonatal de FQ deben ser recolectadas entre las 24 hs y el 7° día de vida, siendo las mismas que se utilizan para la pesquisa de fenilcetonuria e hipotiroidismo congénito.

- *Estabilidad de la IRT en MSPF:* la IRT es una molécula que, conservada y transportada en MSPF y a temperatura ambiente, presenta

estabilidad relativa; comienza a destruirse progresivamente pasadas dos semanas de efectuada la recolección, por lo cual un resultado normal carece de valor diagnóstico. Por este motivo, siempre debe asegurarse que las muestras sean recibidas y analizadas en el laboratorio dentro de los 15 días del momento de su recolección.

- *Tiempo máximo admisible para la recolección de muestras:* no debe efectuarse más allá de los 30 días de vida del recién nacido; luego de este período, un resultado normal no permitirá descartar la patología y carecen de valor diagnóstico, pues con el transcurso de los días el páncreas pierde su capacidad de producir tripsina.
- *Recién nacidos con íleo meconial:* el IM se asocia a una probabilidad superior al 30% de resultados falsos negativos, situación que es mucho más crítica después de la cirugía, observándose que los niveles de IRT aumentan gradualmente varios días después de haber retornado a la alimentación enteral. No obstante ello, debe resaltarse que la presencia de IM es por sí misma un indicador de diagnóstico presuntivo de FQ y, por lo tanto, no afecta la eficiencia diagnóstica del sistema de pesquisa neonatal.

#### *Pesquisa neonatal de FQ en la Argentina*

Si bien en la Argentina existe legislación que determina la obligatoriedad de la realización de las pruebas de Pesquisa Neonatal de Fibrosis Quística desde 1994 (Leyes nacionales 24.438/94 y 26.279/07, leyes provinciales y del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires), su implementación ha comenzado a expandirse significativamente en los últimos cinco años. Algunos programas (como por ej. los de CABA y provincia de Buenos Aires) dan cobertura universal a los RN del sector público, mientras que en otras provincias se realiza mayoritariamente a demanda y sin un criterio unificado en cuanto a la estrategia a utilizar.

En la actualidad no se dispone de datos oficiales sobre la cobertura e incidencia de FQ a nivel nacional; según datos de la Fundación de Endocrinología Infantil de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires y de la Fundación Bioquímica Argentina-Prodytec, sobre un total de 1 831 999 RN pesquisados hasta diciembre de 2012 fueron detectados 254 niños con FQ, dando lugar así a una incidencia de 1: 7 213 recién nacidos vivos (datos no publicados).

Las estrategias de pesquisa que se han implementado en nuestro medio son: IRT/IRT e IRT/IRT/ADN y en plan de implementación la IRT/PAP.

### 6. Síndrome metabólico asociado al CFTR

Aquellos niños asintomáticos identificados mediante pesquisa neonatal en quienes la FQ no puede confirmarse o excluirse, por presentar prueba de sudor indeterminada y menos de 2 alelos mutados causantes de FQ o aquellos cuya estrategia de pesquisa incluya la determinación de ADN y tienen prueba de sudor normal con 2 mutaciones identificadas (pero una de las cuales no es causante de FQ) se encuadran dentro del llamado Síndrome Metabólico asociado al CFTR. Estos niños deberán ser evaluados longitudinalmente en un centro de FQ.

### 7. Asesoramiento genético y diagnóstico prenatal

El asesoramiento genético es un proceso de comunicación que tiende a proporcionar el máximo de comprensión de la enfermedad y sus implicancias, su riesgo de ocurrencia o recurrencia y las diversas opciones reproductivas posibles. Su objetivo es proveer elementos de juicio y un marco adecuado para la toma de decisiones que contemplen mejor las necesidades y prioridades de los consultantes y contribuir a la prevención de la enfermedad genética en la familia.

Se debe proporcionar información sobre: naturaleza de la enfermedad, duración y calidad de vida del afectado, medidas terapéuticas disponibles, forma de transmisión hereditaria y riesgo de repetición de la enfermedad en futuros embarazos, y las alternativas disponibles en referencia al riesgo de repetición en su comunidad. Esto les permitirá a los padres elegir el curso de acción que, para ellos, sea el más apropiado en función de su riesgo, expectativas personales y familiares, y de sus principios éticos y religiosos, permitiéndoles actuar en conformidad con esa decisión.

Los principios fundamentales del asesoramiento genético son: diagnóstico de certeza, asesoramiento no directivo, verdad, privacidad y confidencialidad, asesoramiento en el momento adecuado y dirigido a ambos padres.

#### Comunicación a los padres

- En etapa de sospecha: ante la sospecha clínica de la enfermedad, el médico debe comunicar a los padres o al paciente (cuando se trate

de un adolescente o adulto) la necesidad de realizar exámenes complementarios para su confirmación. Cuando se ha detectado un RN con prueba de IRT positiva, el pediatra debe enfatizar la necesidad de confirmar el diagnóstico antes de angustiarlos innecesariamente, dado el alto porcentaje de falsos positivos.

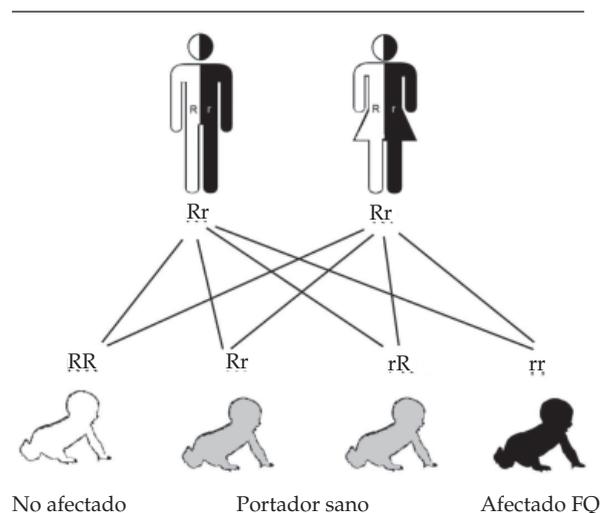
- Con diagnóstico de certeza: con la confirmación del diagnóstico se asesorará a los padres y al paciente con información actualizada.

El médico debe estar capacitado para emplear las técnicas del asesoramiento genético. El tener un niño con una enfermedad de origen genético, grave e incurable, puede generar sensaciones de culpa y frustración. Explicar que los cambios en el material genético son un hecho biológico inevitable, contribuye a aliviar los sentimientos de culpa, aunque no los evita. La información debe ser adecuada a las posibilidades de comprensión de la familia; se debe insistir en que se trata de una enfermedad frecuente, con una frecuencia de portadores en nuestra población de 1:40.

Se explicará que cuando, por azar o parentesco entre la pareja, dos portadores tienen hijos, puede ocurrir que cada uno de ellos transmita su mutación y en ese caso, con los dos genes mutados (r), el niño resultará afectado (rr). La probabilidad de que esto ocurra es del 25% en cada nuevo embarazo (Figura 8).

Los hijos sanos de la pareja de portadores (Rr) pueden haber recibido de alguno de sus padres un solo gen mutado (r), en cuyo caso serán *portadores sanos* (Rr) o no haber recibido ningún gen mutado (RR), en cuyo caso serán *sujetos sanos no portadores*.

FIGURA 8.



### Detección de portadores sanos

El análisis molecular de los familiares de un afectado puede identificar a los portadores sanos, por detección directa de las mutaciones identificadas en el afectado, o bien, por análisis de ligamiento cuando las mutaciones estudiadas en el paciente resultaron negativas. En este último caso, para la detección del portador se requiere el análisis conjunto con el grupo familiar (afectado y sus padres).

Cuando una persona, que conoce su condición de portador sano, quiere conocer más exactamente su riesgo de tener hijos afectados, puede recurrir a los exámenes moleculares para descartar en su pareja la presencia de las mutaciones más frecuentes.

### Opciones reproductivas

Una pareja de portadores sanos requiere toda la información enunciada previamente para tomar decisiones reproductivas autónomas: evitar el riesgo no teniendo hijos, adopción, utilizar la donación de gametas o correr el riesgo. En este último caso, la pareja debe ser informada acerca de la posibilidad de realizar diagnóstico prenatal de la enfermedad.

### Diagnóstico prenatal

El diagnóstico prenatal puede realizarse en muestras obtenidas por biopsia de vellosidades coriales en busca de las mutaciones ya detectadas en el paciente o bien por análisis de ligamiento, cuando solo una o ninguna mutación haya podido ser identificada previamente. En este último caso es necesario contar siempre con la muestra del afectado y de sus padres además de la obtenida del producto de la gestación (sujeto a evaluar).

Es importante consignar que la búsqueda directa de la mutación podría utilizarse también para el diagnóstico preimplantatorio (ver *Apéndice 2: Información acerca de riesgos de recurrencia de casos específicos*).

## IV. CORRELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO

El espectro clínico de la FQ es altamente variable, desde el cuadro clásico con insuficiencia pancreática y afectación pulmonar temprana hasta formas leves, algunas de las cuales parecen afectar un solo órgano o presentarse tardíamente en la vida.

La correlación entre mutaciones del gen CFTR y el fenotipo es relativamente alta en el

páncreas y tracto gastrointestinal, pero mucho menor en el aspecto respiratorio, en los cuales genes modificadores y ambiente juegan un rol importante en la expresión final. Se ha identificado un pequeño número de mutaciones que parecen conferir un fenotipo leve con suficiencia pancreática y, en algunos casos, una función pulmonar bien preservada en la vida adulta.

## V. EVALUACIÓN CLÍNICA PERIÓDICA

La FQ es una enfermedad en la cual el deterioro del aparato respiratorio es lento, pero progresivo e irreversible. Los pacientes y su familia suelen tener dificultades en la percepción de cambios en el estado clínico basal.

Los episodios de infección (exacerbación) suelen cursar con cambios mínimos en los síntomas o signos, instalados sobre el cuadro clínico basal. Pocas veces, dichos cambios son muy importantes y de instalación brusca. La ventaja de los centros especializados en FQ es la posibilidad de contar con datos longitudinales del interrogatorio, el examen físico y el laboratorio, los que permiten la detección de cambios sutiles y la intervención precoz, antes de la progresión de la enfermedad.

En cada visita se deberá realizar un interrogatorio y exámenes clínicos exhaustivos (ver hoja de seguimiento, *Apéndice 3*) dirigidos a detectar:

- Cambios mínimos en los síntomas o signos indicadores de:
  - exacerbación pulmonar,
  - malabsorción,
  - déficit nutricional.
- Cambios en el grado de afectación.
- Alteraciones del área psicosocial.
- Grado de cumplimiento del tratamiento (adherencia).

La periodicidad sugerida para estos controles es de una vez por mes, en el primer año de vida, y luego cada tres meses. Los controles deberán ser más frecuentes cuando el paciente:

- Curse una exacerbación pulmonar.
- Presente un estado nutricional no acorde a la edad.
- No progrese en peso y talla lo previsto para su edad
- Presente riesgo psicológico.
- Se halle en condiciones socioeconómicas inadecuadas.
- No adhiera al tratamiento.

## 1. Manifestaciones del aparato respiratorio

### Interrogatorio

En la evaluación del aparato respiratorio se debe definir si el paciente se encuentra estable o si cursa una exacerbación infecciosa pulmonar (ver sección VII).

El interrogatorio debe incluir la descripción de la tos (frecuencia y gravedad) y de las secreciones bronquiales: cantidad, color, viscosidad, presencia de sangre.

Otros parámetros importantes son: evidencia de dolor torácico, presencia y grado de disnea. La intolerancia al ejercicio es un marcador de exacerbación. Las condiciones de exposición ambiental (tabaco y otros) deben ser valoradas desde la primera consulta por la importancia que adquieren como factores de riesgo en la evolución de la enfermedad pulmonar.

Se deben investigar síntomas que sugieran complicaciones, como asma, neumotórax, hemoptisis y aspergilosis broncopulmonar alérgica.

Evaluar el cumplimiento de las terapéuticas, incluida la kinesiología (su técnica, frecuencia y duración, así como la efectividad de las sesiones); lo mismo se realizará con la terapia inhalatoria y la actividad física.

### Examen físico

En cada consulta se debe documentar: signos vitales en reposo incluidos frecuencia respiratoria, pulso, presión sanguínea y temperatura. Se debe medir la saturación de oxígeno (Saturación O<sub>2</sub>) en reposo y, si es necesario, durante el ejercicio.

Se instruirá a los padres en la medición domiciliar de la frecuencia respiratoria; ya que su aumento es un parámetro sensible y precoz de exacerbación.

El examen de la vía aérea superior debe incluir la inspección de las narinas, para determinar si existe obstrucción nasal, secreciones purulentas o evidencia de pólipos y el aspecto de las mucosas. Rara vez existe sensibilidad en los senos paranasales, no obstante la sinusitis crónica.

Evaluar el diámetro anteroposterior y lateral del tórax, uso de músculos accesorios y retracciones o movimientos asimétricos de la pared torácica.

Los hallazgos más comunes en la auscultación comprenden: espiración prolongada, sibilancias, disminución del murmullo vesicular y rales. Frecuentemente, la presencia de ruidos agregados, que no se auscultan durante la respiración tranquila, puede ser puesta en evidencia con

maniobras de espiración forzada o tos, o en lactantes, mediante la compresión torácica.

Incluir la búsqueda de cianosis, hipocratismo digital y signos de desnutrición.

### Estudios complementarios

Tres exámenes complementarios relevantes para la evaluación del aparato respiratorio en el paciente estable son:

- a. *El estudio funcional respiratorio o espirometría*, que es obligatorio siempre que sea posible, en todos los pacientes. Evalúa en forma objetiva la alteración ventilatoria. Debe realizarse en cada consulta, a partir de la edad en que los pacientes pueden realizar las maniobras en forma adecuada, con un mínimo de 4 evaluaciones anuales. Existe una clara asociación entre evolución clínica, sobrevida y el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF<sub>1</sub>). Este último es uno de los parámetros a tener en cuenta para el diagnóstico de exacerbación y la evaluación de la eficacia de los tratamientos. Debería intentarse a partir de los 3 años de edad o de acuerdo a la colaboración del paciente. Debe considerarse que la presencia de afectación radiológica moderada con espirometría normal o alteraciones mínimas es frecuente. Se recomienda seguir la normativa conjunta de *American Thoracic Society/European Respiratory Society* para su realización.
- b. *La evaluación microbiológica de las secreciones bronquiales*, en busca de patógenos bacterianos, debe realizarse también en cada consulta, con un mínimo de 4 muestras anuales. La mejor muestra es el esputo expectorado; en quienes no expectoran puede obtenerse un cultivo faríngeo profundo (hisopado de la pared posterior de la faringe evitando el contacto con la mucosa oral y la saliva) o un hisopado tosido (se posiciona el hisopo en la faringe sin tocar la pared posterior de la cavidad orofaríngea y se solicita al sujeto que tosa). Pese a que el cultivo orofaríngeo muchas veces no coincide con la flora de la vía aérea baja, se considera de utilidad cuando no es posible obtener un cultivo de esputo espontáneo. El lavado broncoalveolar (BAL) es una herramienta de gran utilidad en los pacientes menores de 6 años, especialmente en los que haya duda con respecto a los cultivos obtenidos por esputo inducido, dada la importancia de la detección precoz de la infección por *Pseudomonas aeruginosa*.

La decisión de su realización es del médico neumonólogo y de acuerdo a las posibilidades de cada centro.

Las muestras deben ser claramente rotuladas con el diagnóstico de la enfermedad para asegurar un procesamiento adecuado por el laboratorio; es ideal su rápido envío o su almacenamiento a 4°C y posterior procesamiento dentro de las 24 hs. En ocasiones, el predominio de *Pseudomonas aeruginosa* por su sobrecrecimiento puede oscurecer el desarrollo de organismos de lento crecimiento, como *Haemophilus influenzae* o *Burkholderia cepacia*, por lo que es recomendable el uso de medios de cultivos selectivos, así como la incubación prolongada. En el caso de *Burkholderia cepacia* se sugiere realizar la identificación molecular de especie dada la importancia diagnóstica y pronóstico.

- c. Diagnóstico por imágenes:
- **Radiografía de tórax.** Se indicará cada 6 meses a 1 año o ante la sospecha de una exacerbación infecciosa o neumotórax. Debe ser evaluada con el puntaje de Brasfield (*Apéndice 4*) obteniéndose para ello radiografías de tórax anteroposterior (en inspiración y espiración) y perfil.
  - **Tomografía computada de tórax de alta resolución (TACAR).** Frecuentemente existe una discordancia entre las alteraciones estructurales (anatómicas) y la función respiratoria que se halla dentro de parámetros normales. Es un método sensible para evaluar el grado de afectación; se indicará cuando existan dudas respecto a la evolución y exista discordancia clínico-funcional. No debería realizarse antes de los 4 años de edad. Se recomienda repetirla no antes de los 2 años o según criterio médico; en caso de que debiera realizarse por debajo de esta edad, se recomienda utilizar técnicas de insuflación pulmonar. Existen puntajes tomográficos para clasificar el grado de afectación (*Apéndice 5*).

## 2. Estado nutricional y manifestaciones del aparato gastrointestinal

### Interrogatorio

La evaluación del estado nutricional debe incluir la historia alimentaria, accesibilidad a los alimentos, suplementos alimentarios, cambios en el apetito y conducta alimentaria.

Se interrogará acerca de:

- a. Cambios en síntomas abdominales, como náuseas, vómitos, saciedad precoz y dolor.

Debe consignarse la localización, frecuencia y síntomas asociados al dolor. Investigar la existencia de sangrado digestivo.

- b. Cambios en las características de las deposiciones que pueden ser indicadores de mala digestión y malabsorción.
- c. Medicación y cumplimiento de las indicaciones: enzimas, vitaminas, suplementos, antiácidos, bloqueantes H2, agentes proquinéticos y ácido ursodeoxicólico. Dosis, frecuencia y efectos colaterales.

### Examen físico

El examen abdominal, incluidos ruidos intestinales, tamaño y consistencia del hígado y bazo, masas palpables, tensión y distensión, debe ser registrado en cada consulta.

Evaluar el estado de piel y faneras en búsqueda de indicadores de déficit vitamínico. Se evaluará la masa grasa y magra mediante la medición de pliegues cutáneos y del perímetro braquial, respectivamente.

## 3. Otros sistemas orgánicos

Realizar evaluación cardiológica para monitorear la repercusión cardiovascular de la enfermedad pulmonar. Se recomienda realizar ecocardiografía anualmente en los pacientes con VEF1 menor a 60%, en busca de hipertensión pulmonar o hipertrofia ventricular derecha y prueba de caminata para detectar hipoxemia durante la actividad física habitual.

En niños mayores de 10 años interrogar acerca del sistema reproductor, incluidos menarca y actividad sexual. Evaluar la maduración y el desarrollo.

## VI. CLASIFICACIÓN DEL GRADO DE AFECTACIÓN

Los puntajes clínicos permiten cuantificar la gravedad de la enfermedad en el paciente individual, evaluar la respuesta al tratamiento y establecer su pronóstico. Los puntajes de Shwachman (ver *Apéndice 6*) y Brasfield (ver *Apéndice 4*) son aceptados universalmente para la categorización del grado de afectación.

Se propone la siguiente clasificación, que, además considera la oximetría de pulso y la espirometría (*Tabla 9*).

Ejemplo de caso para determinar grado de afectación:

Paciente de 10 años, colonizado con *Pseudomonas aeruginosa* en seguimiento desde los 6 meses. Concorre regularmente a la escuela y otras

TABLA 9. Clasificación del grado de afectación

Grado de afectación	Clínica o puntaje de Shwachman	Radiología de tórax o puntaje de Brasfield	Oximetría de pulso	Estudio funcional respiratorio
Leve	75-100	20-25	≥ 94%	CVF > 80% VEF <sub>1</sub> > 70%
Moderado	41-74	10-19	90-93%	CVF 60-79% VEF <sub>1</sub> 40-69%
Grave	≤ 40	≤ 9	≤ 89%	CVF < 59% VEF <sub>1</sub> < 39%

actividades educativas, pero se cansa fácilmente con los esfuerzos físicos. Tos matinal varias veces por semana con secreciones no purulentas.

Frecuencia respiratoria en reposo: 22 por minuto, tiraje leve. Hipocratismo digital 1+. Auscultación: sin ruidos agregados. Peso y talla centilo 3. Tono muscular disminuido.

Radiografía de tórax con leve atrapamiento aéreo, densidades peribronquiales, bronquiectasias pequeñas predominantes en área paracardíaca y lóbulo superior derecho.

Oximetría de pulso 92%. Espirometría: CVF 65%, VEF<sub>1</sub> 48%.

Puntaje clínico de Shwachman:

Actividad general: 17

Examen físico: 15

Nutrición: 15

Puntaje radiológico de Brasfield:

Atrapamiento aéreo: 3

Densidades peribronquiales: 3

Lesiones quísticas nodulares: 2

Grandes lesiones: 5

Gravedad general: 3

Puntaje total de Shwachman - Brasfield: 63 (17 + 15 + 15 + 16).

Grado de afectación: *moderado*.

#### Área psicosocial

El equipo profesional debe contar con recursos sencillos y accesibles para lograr un abordaje integral del afectado y su familia. Las estrategias variarán según la edad del paciente, las características socio-culturales de la familia, el momento de la enfermedad, y también según el grado de afectación.

Identificamos cinco etapas prioritarias para la participación del médico o del equipo. Muchos de estos aspectos se repiten y merecen tratamiento en las distintas etapas.

1. *Diagnóstico*: El diagnóstico determina un impacto inicial, que obliga tanto al paciente como a su familia a adaptarse; aparecen temores y preocupaciones acerca del cuidado del niño. El entendimiento de las manifestaciones clínicas y su tratamiento forman parte de la adaptación a los regímenes

terapéuticos. El equipo debe facilitar la comunicación y la expresión de todos estos aspectos.

Deben reiterarse las explicaciones e indicaciones las veces que sea necesario, en diferentes situaciones y convocando a ambos padres. El estado de shock que provoca el diagnóstico muchas veces impide u obstaculiza la comprensión de la información. Se deben procurar beneficios de cobertura estable y a largo plazo, ya que este es un aspecto crítico.

2. *Seguimiento*: Es un período esencial para el aprendizaje de una conducta de vida que debe concientizar al niño sobre la necesidad de adherirse al tratamiento, en beneficio no solo de su presente, sino también de su futuro. Incluye el apoyo permanente y el estar atentos ante los cambios, como la incorporación a la escuela y la inserción social.
  3. *Adolescencia*: Etapa conflictiva en sí misma, donde la imagen corporal, la autoestima y la relación con sus padres y pares se torna generalmente problemática. Requiere un apoyo especial, con mayor participación y protagonismo (en las decisiones y la conducta) del paciente.
  4. *Adulto joven*: Se incorpora la problemática laboral, relación de pareja, sexualidad, planificación familiar.
  5. *Situación terminal*: Momento que requiere intensa participación de los miembros del equipo. Se debe priorizar el uso oportuno del tratamiento de confort y la presencia afectiva del médico y del equipo tratante. El propósito es calmar los síntomas y ejercer un acompañamiento del paciente y su familia en este proceso crítico.
- En cada una de estas etapas pueden existir factores que influyen en la enfermedad y el tratamiento, como cambios en la estructura familiar (separaciones, duelos, muerte de un familiar, pérdida del trabajo, dificultades económicas, nacimiento de un hermano, mudanzas, etc.). Además, se debe considerar la forma de adaptación a los cambios familiares, el

rendimiento escolar y laboral, la participación en actividades acordes a la edad, las dificultades de desarrollo y emocionales y la disponibilidad para la preparación vocacional y para la vida adulta.

En la historia clínica (*Hoja de seguimiento. Ver Apéndice 3*) se relevarán datos del área psicosocial; se deben hallar descripciones simples ante situaciones complejas:

- Accesibilidad: geográfica, económica, cultural, educacional-cognitiva.
- Situación familiar: contenida, limitada, conflictiva, de riesgo.
- Escolaridad - actividad laboral: inserción, adaptación, exclusión.
- Área emocional: se refiere a alguna particularidad que detecte el médico, exceso de miedos, rechazo al tratamiento, fobias, alteraciones del carácter en el paciente o en algún miembro de la familia, etc.

No se propone que el médico deba diagnosticar y tratar estos condicionantes, sino que esté alerta sobre su presencia.

Es de suma importancia evaluar la calidad de vida mediante el uso de cuestionarios validados específicos para la enfermedad; son útiles a nivel asistencial y se emplean cada vez más como variable de resultados en los estudios de investigación.

## VII. DIAGNÓSTICO DE LA EXACERBACIÓN PULMONAR

La exacerbación respiratoria puede definirse como la presencia de cambios en los síntomas o signos con respecto al estado basal del paciente, como por ejemplo, el incremento de la tos y la secreción mucosa, de la frecuencia respiratoria, etc. Tal situación se debe al aumento de la obstrucción, del recuento bacteriano y de los mediadores inflamatorios. Si no se detecta rápidamente y se trata en forma adecuada, el daño pulmonar que determina puede ser irreversible y hacer que el paciente quede en una línea de base funcional inferior a la previa a la exacerbación.

No existen criterios uniformes para definir o juzgar la gravedad de una exacerbación.

Para su diagnóstico se requiere:

- 1- Presencia de 4 de los siguientes *síntomas o signos*:
  - Incremento de la tos (frecuencia y duración).
  - Secreciones bronquiales: aumento de cantidad, viscosidad, cambios de color, hemoptisis.
  - Disminución de la tolerancia al ejercicio.

- Astenia.
- Disnea.
- Fiebre.
- Taquicardia en ausencia de fiebre.
- Aumento de la frecuencia respiratoria.
- Uso de músculos accesorios (tiraje).
- Anorexia.
- Pérdida de peso.
- Malestar general.
- Cambios auscultatorios: rales nuevos o en aumento.

2- Cambios en la *radiografía de tórax*.

3- Caída en la *oximetría de pulso* del 10% respecto de los valores anteriores o menor de 91% respirando aire ambiente.

4- Caída en la *función pulmonar*: disminución de la CVF y del VEF<sub>1</sub> mayor del 10% respecto de los valores anteriores.

En ocasiones, en el paciente con afectación moderada o grave e infección crónica es dificultoso distinguir los períodos de estabilidad de las interurrencias, en cuyo caso el seguimiento longitudinal y la respuesta al tratamiento constituyen herramientas de ayuda en estas situaciones.

*Dado que la acumulación de secreciones en la luz bronquial es característica de la enfermedad, la presencia de obstrucción bronquial con sibilancias en el paciente con FQ debe orientar hacia el diagnóstico de exacerbación infecciosa.*

## VIII. EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

*En pacientes estables, en cada control:*

- Oximetría de pulso.
- Bacteriología de secreciones bronquiales.
- Espirometría.

*En forma semestral o anual o según criterio médico:*

- Hemograma-eritrosedimentación o proteína C-reactiva.
- Glucemia basal (en ayunas y casual).
- Función hepática: transaminasas, bilirrubina, fosfatasa alcalina, gamma glutamil transpeptidasa, tiempo y concentración de protrombina.
- Proteínas totales, albúmina
- Función renal: urea y creatinina sérica, análisis de orina, proteinuria.
- Electrocardiografía y ecocardiografía.
- Ecografía abdominal.
- Pletismografía corporal total.
- Prueba de caminata de 6 minutos.
- Prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG), a partir de los 10 años.
- Inmunoglobulina E sérica.

Según necesidad:

- Gases en sangre.
- Electrolitos en sangre y orina.
- Proteinograma electroforético.
- Hemoglobina glicosilada.
- Calcio, fósforo.
- Inmunoglobulinas A, G, M.
- Densitometría ósea.
- Parasitológico de materia fecal.
- Dosaje de vitaminas en plasma.
- Búsqueda en secreciones bronquiales de virus, hongos y micobacterias atípicas.
- Audiometría en pacientes que requieren aminoglucósidos frecuentemente.
- Intradermorreacción con PPD.
- Tomografía de tórax de alta resolución.
- Tomografía de senos paranasales.
- Anticuerpos anti-*Pseudomonas*.

En los pacientes que requieren la administración crónica de varios medicamentos deben investigarse efectos adversos y toxicidad a largo plazo: ototoxicidad y nefrotoxicidad en el caso de los aminoglucósidos, y metabolismo glucídico anormal, cataratas y alteraciones del crecimiento con el uso de prednisona; depresión de médula ósea asociada a TMP-SMX y cloranfenicol.

## IX. TRATAMIENTO

### 1. Introducción

*Objetivos del tratamiento*

- Prevención y tratamiento de la enfermedad respiratoria.
- Prevención y tratamiento del déficit nutricional.
- Prevención y tratamiento de otras manifestaciones o complicaciones.
- Cuidado de la salud mental.

Se debe asegurar la atención para los cuidados primarios de la salud, con un médico pediatra, en el caso de un niño o adolescente o un clínico internista, en el caso de un paciente adulto. Estos profesionales deberán tener comunicación fluida y frecuente con el centro de FQ, en el que se confeccionarán las indicaciones que se consideren necesarias.

*El objetivo básico del tratamiento consiste en prevenir o controlar la progresión de la enfermedad respiratoria para evitar o disminuir el daño pulmonar irreversible, marcador principal del pronóstico.*

Para ello es necesario:

1. Cumplir con los controles periódicos.

2. Lograr el reconocimiento y el tratamiento precoz de las exacerbaciones.
3. Mantener una nutrición adecuada.
4. Desarrollar mecanismos de adaptación.
5. Establecer hábitos de salud positivos (deportes, actividades sociales, escolaridad, control ambiental, etc.).
6. Obtener adecuada accesibilidad y adherencia al tratamiento, especialmente a la kinesioterapia del aparato respiratorio.

*Tratamiento de la afectación del aparato respiratorio*

El grado de afectación del aparato respiratorio está determinado por las infecciones recurrentes asociadas a la inflamación pulmonar que existe ya en el recién nacido con FQ. Una vez instalada la infección, se produce un proceso de retroalimentación (Figura 10):

Todas las medicaciones utilizadas deben contar con estudios de eficacia clínica y seguridad, de acuerdo a las leyes y reglamentaciones locales vigentes.

*Pilares del tratamiento respiratorio*

- Medidas de prevención.
- Terapia inhalatoria.
- Kinesiología respiratoria diaria.
- Antiinflamatorios.
- Antibióticos en las exacerbaciones pulmonares.
- Medidas de control de infección.
- Tratamiento de las complicaciones.
- Adherencia aceptable.

### 2. Medidas de prevención

Son muy importantes, dadas las mayores probabilidades de complicaciones de infecciones frecuentes de la infancia:

- **Inmunizaciones:** Es importante la administración de las vacunas del Calendario Nacional, fundamentalmente la cobertura para los agentes relacionados con patología respiratoria (*Bordetella pertusis*, *Haemophilus influenzae* de tipo b y sarampión) y hepática (hepatitis A y B). Se recomienda además, la inmunización anual con vacuna antigripal, tanto al niño (a partir de los 6 meses de edad)

FIGURA 10.



como a los convivientes, ya que las infecciones virales tienen un efecto deletéreo sobre la funcionalidad pulmonar y la progresión de la enfermedad. Los menores de 2 años recibirán la vacuna antineumocócica conjugada 13 valente; en mayores de 2 años una dosis de esta vacuna y una dosis de polisacárida 23 valente separada de al menos 8 semanas. Si un paciente recibió conjugada 7 o 10 valente o polisacárida 23 valente, debe recibir una dosis de conjugada 13 valente.

- Lavado de manos
- Evitar la infección cruzada (salas de espera, hospitalizaciones, etc.) y las visitas innecesarias al centro de FQ. Utilizar barbijos durante la asistencia al centro.
- Desalentar la concurrencia a guarderías en los primeros años de la vida.
- Control ambiental: la exposición al humo del cigarrillo es un factor nocivo para la salud de estos pacientes; no debe tener exposición pasiva ni activa.
- Educación del paciente y su familia.

*Todo paciente nuevo que ingrese al centro debe ser tratado con las máximas medidas de control de infección y conocer la bacteriología de sus secreciones bronquiales.*

### 3. Terapia inhalatoria

Esta modalidad de tratamiento se emplea para vehiculizar diferentes medicaciones al tracto respiratorio inferior, para aliviar la obstrucción bronquial, ayudar a la depuración mucociliar y tratar o prevenir infecciones. Su eficacia, técnica y adherencia debe ser evaluada en cada consulta.

El depósito de los aerosoles en las vías aéreas es mediado básicamente por los mecanismos de impactación, sedimentación y difusión, que dependen del tamaño y velocidad de las partículas. La administración inhalatoria de medicaciones se realiza mediante el uso de una ampolla nebulizadora “de tipo jet” de micropartícula reusable, abierta con sistema de válvulas (tipo Pari, De Vilbiss, etc.). Requiere de 20 a 30 minutos según la medicación; deben ser de uso personal, higienizadas después de cada nebulización para retirar restos de medicación y secreciones y se aconseja su cambio cada 6 meses.

La ampolla nebulizadora se complementa con un propelente de aire, generalmente un compresor (de ¼ a ½ HP) de probada eficacia en los estudios con pacientes con FQ. El filtro del compresor

debe renovarse periódicamente, de acuerdo a las indicaciones del fabricante y tomando como indicativo su cambio de color o la disminución del flujo de aire del compresor. Los nebulizadores de membrana (de tipo “e-flow”) disminuyen significativamente el tiempo de nebulización a 5-8 minutos, por lo que es de utilidad para aumentar la adherencia al tratamiento. La membrana deberá reemplazarse cada 6 meses.

En lo posible, el paciente debe utilizar una ampolla nebulizadora para cada medicación.

En pacientes menores de 3 años se utiliza una ampolla nebulizadora con máscara; a partir de esa edad debe usarse con boquilla (pieza bucal). 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 duración de la nebulización dependerá de la viscosidad de la medicación, de la edad del paciente, de la técnica de respiración y del tipo y estado del nebulizador; si el tiempo se prolonga más de lo habitual, puede ser debido a fallas del filtro, de la ampolla nebulizadora, del compresor o higiene inadecuada.

Se recomienda el uso de solución fisiológica en unidosis estériles de 5 cm<sup>3</sup> para prevenir su contaminación.

#### *Limpieza del nebulizador*

Prevenir la contaminación del equipo de terapia respiratoria utilizado en el hogar es un proceso simple y de muy bajo costo, pero de suma importancia.

Siempre, antes de preparar la nebulización, debe realizarse un adecuado lavado de manos, tanto de la persona que la prepara como del paciente.

Luego de la nebulización, desconectar y desarmar la ampolla nebulizadora, limpiar con agua y detergente, enjuagar con agua y desinfectar pulverizando con alcohol al 70% o lavandina (20 ml en 1 litro de agua); posteriormente secar sobre pañuelo descartable limpio (papel tissue). No colocar en heladera ni en recipientes o bolsas que acumulen humedad. Se desaconseja el uso de vinagre (Ver Apéndice 7).

Realizar la limpieza externa del compresor, con paños limpios y de acuerdo a las indicaciones del fabricante. Cuando no se utiliza el compresor,

cubrirlo con una pieza de tela de algodón (nunca con nylon) que será lavada con frecuencia.

El generador de partículas de membrana requiere limpieza cuidadosa y mantenimiento de acuerdo a las recomendaciones del fabricante.

#### a. Broncodilatadores

Más de un 35% de los pacientes con FQ tiene hiperreactividad bronquial que, en general, es mayor cuanto más leve es el grado de afectación. Los broncodilatadores (por ejemplo, salbutamol) deben indicarse antes de administrar solución hipertónica, antibiótico inhalado, de la kinesioterapia y, en ocasiones, antes del ejercicio, administrados mediante ampollas nebulizadoras de tipo jet o aerosol presurizado, con aerocámaras valvuladas.

Siempre que sea posible, es importante documentar la respuesta mediante espirometría (antes del broncodilatador y después de él). La frecuencia de administración se incrementará durante las exacerbaciones.

Según la última revisión sistemática de Cochrane existen escasos estudios que evalúen la efectividad de los broncodilatadores a largo plazo, existiendo evidencia suficiente en periodos cortos en pacientes con FQ e hiperreactividad bronquial.

#### b. Mucolíticos

La depleción del líquido de la vía aérea, como consecuencia del defecto básico y el aumento de ADN producto de la degradación de los neutrófilos, produce secreciones deshidratadas, altamente viscosas y adherentes, que disminuyen la depuración mucociliar.

De los mucolíticos disponibles, la ADNasa (desoxirribonucleasa) ha demostrado eficacia en la mayoría de los pacientes en el mediano y largo plazo, y su administración diaria (2,5 mg, una vez al día) es parte del tratamiento estándar en pacientes que pueden realizar maniobras inhalatorias en forma adecuada y observan adherencia al tratamiento. Se requiere su administración en forma continua, ya que su suspensión acarrea la pérdida de la mejoría funcional obtenida. Su indicación y evaluación de la respuesta debe ser realizada por el médico neumólogo.

La solución salina hipertónica (4 ml al 7%) puede ser administrada en nebulización, como complemento o único fármaco, dos veces por día, especialmente en los no respondedores a la ADNasa. Por su efecto irritante sobre la vía aérea, siempre requiere broncodilatadores previos y ser

evaluada su tolerancia durante la primera dosis en el centro.

No existen suficientes estudios para evaluar la efectividad de la N-acetilcisteína sobre la función pulmonar y las exacerbaciones.

El manitol genera un gradiente osmótico y facilita el movimiento de agua hacia la luz bronquial, mejorando la depuración mucociliar. La administración de 400 mg dos veces al día en polvo seco ha demostrado mejoría de la función pulmonar en mayores de 18 años. Ha sido aprobado en la Unión Europea a partir de los 18 años y en Australia a partir de los 6 años, aún no comercializable en el país.

#### c. Antibióticos inhalados

Los antibióticos inhalados han demostrado reducir la tasa de deterioro de la función pulmonar, la frecuencia de exacerbaciones con menos hospitalizaciones, la necesidad de antibióticos endovenosos y la carga bacteriana en las secreciones respiratorias.

Por dirigirse directamente al sitio de acción, alcanzan alta concentración en las vías aéreas, con mínima absorción sistémica y escasos efectos colaterales.

Las principales indicaciones son:

- Erradicación de la infección inicial por *Pseudomonas aeruginosa*.
- Tratamiento de mantenimiento (supresivo) en la infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa*.

Se administrará el antibiótico inhalado junto al antibiótico oral si ya se estaba administrando; no se aconseja su uso durante los tratamientos por vía intravenosa en las hospitalizaciones. Se vehiculizarán mediante compresores y ampollas nebulizadoras de tipo jet o de membrana (nunca ultrasónicos) que hayan demostrado efectividad en ensayos clínicos.

En casos particulares pueden utilizarse preparados comerciales para uso intramuscular o intravenoso en nebulización, según solubilidad, disponibilidad, tolerancia, sensibilidad y costo, como por ejemplo: aminoglucósidos, ceftazidime y colistín.

#### Tobramicina

Es un antibiótico indicado en la infección pulmonar crónica por *Pseudomonas aeruginosa*, en pacientes con técnica inhalatoria y adherencia adecuadas. Existen dos formulaciones de igual efectividad:

- La solución de tobramicina para inhalación

que es una fórmula libre de preservativos, con osmolaridad, pH, concentración y propiedades para ser nebulizada en dosis de 300 mg, dos veces al día, por periodos alternos de 28 días.

- La formulación en *polvo seco*, que se administra en dosis de 112 mg, dos veces al día, por periodos alternos de 28 días; se asocia a menor tiempo de administración y no requiere cadena de frío, lo que podría favorecer la adherencia al tratamiento.

Entre los efectos colaterales se observan: tinnitus, disfonía, faringitis y tos. No se ha comunicado toxicidad ótica o renal, ni emergencia de bacterias resistentes a la tobramicina (*B. cepacia*, *A. xylosoxidans*, *S. maltophilia*); solo una disminución de la sensibilidad de *Pseudomonas aeruginosa* evaluada por concentración inhibitoria mínima (CIM), que no redujo la eficacia clínica del fármaco. Puede asociarse a aumento de los aislamientos de *Cándida albicans* y *Aspergillus*.

#### Colistín

Es un antibiótico utilizado en el tratamiento de la infección inicial por *Pseudomonas aeruginosa* y puede ser indicado también en la infección pulmonar crónica por dicha bacteria, en todas las edades. Las formulaciones existentes son el colistimetato sódico y el sulfato de colistina que es producto de la hidrólisis del primero; el colistimetato es la preparación específica para nebulizar.

#### Dosis:

- menor de 2 años: 1 000 000 de Unidades, dos veces al día
- mayor de 2 años: 2 000 000 de Unidades, dos veces al día

Se puede administrar en meses continuos.

La broncoconstricción es uno de los efectos colaterales posibles y está relacionada con la hipertonicidad de la solución antibiótica. Esto puede prevenirse administrándolo en una solución isotónica (Tabla 11).

Entre los efectos colaterales se destacan obstrucción bronquial, faringitis y tos. No se han registrado cambios en la CIM ni emergencia de nuevos patógenos (*B. cepacia*, *A. xylosoxidans*, *S. maltophilia*).

#### Lisinato de Aztreonam

Es un antibiótico beta lactámico monocíclico, con acción contra Gram negativos, incluida *Pseudomonas aeruginosa*. La solución de lisinato de aztreonam en dosis de 75 mg, tres veces al día, en periodos alternos de 28 días, ha demostrado efectividad sobre la función pulmonar y las exacerbaciones, con fuerte recomendación en pacientes mayores de 6 años con infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa* y enfermedad moderada y grave y recomendación moderada en afectación leve. Debe administrarse mediante un nebulizador de membrana. Aún no disponible en el país.

#### Otros antibióticos

Se encuentran en distintas fases de investigación otros antibióticos o combinaciones como por ej., fosfomicina/tobramicina inhalada que ha demostrado reducción en la densidad de *Pseudomonas aeruginosa* en estudios de fase 2 y con actividad contra *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SAMR) y también de nuevas presentaciones de antibióticos para inhalación (como polvo seco de colistina ya aprobada en Europa, amikacina liposomal, gentamicina, ciprofloxacina, levofloxacina, vancomicina, etc.) con el objetivo de lograr mayor eficiencia y disminuir la carga horaria de los tratamientos y así aumentar la adherencia.

#### Secuencia de la terapia inhalatoria

Según requerimiento de cada una de las siguientes estrategias terapéuticas, se sugiere el siguiente orden de secuencia:

- 1°. Broncodilatador.
- 2°. ADNasa y/o solución salina hipertónica.
- 3°. Kinesioterapia respiratoria.

Tabla 11. Preparación para nebulización

Dosis	Preparación	Frecuencia
50-100 mg	Volumen 4 ml: 2 ml agua destilada + 2 ml de solución salina	2 veces por día
50-100 mg	Volumen 2,5 ml: 1,5 ml de agua destilada + 1 ml solución salina	2 veces por día

- 4°. Antibiótico aerosolizado.
- 5°. Corticoides inhalados.

#### 4. Kinesioterapia del aparato respiratorio

##### Introducción

La Kinesioterapia Respiratoria (KTR) constituye uno de los pilares fundamentales en el tratamiento del paciente con FQ. La misma debe iniciarse inmediatamente después de confirmado el diagnóstico. Con el objetivo de unificar la terminología utilizada internacionalmente, se prefiere utilizar la denominación de Higiene Bronquial (HB) para nombrar a todas las técnicas de depuración de la vía aérea.

Todo centro de atención para pacientes con FQ debe contar con profesionales idóneos y entrenados en kinesioterapia respiratoria, con conocimientos en el manejo de la terapia inhalatoria, de las diferentes técnicas y dispositivos, y de la importancia de la actividad física como parte del tratamiento; es importante considerar temas como la transición a la adultez, la incontinencia urinaria, el manejo del dolor, sostén en el tratamiento pre y post trasplante y en el final de la vida.

Es importante que se enseñe el método que mejor se adapte al paciente y a su familia. Si el paciente comprende la fisiopatología de la enfermedad y percibe el beneficio de realizar el tratamiento en forma diaria, habrá mayor probabilidad de adherencia al tratamiento kinésico.

Existe una amplia variedad de técnicas de HB. La elección dependerá de la edad, grado de afectación y preferencias del paciente. Debe ser dinámica, flexible y adaptable al estado clínico de cada paciente en el momento de su realización. Los pacientes FQ deben ser asistidos por cohortes de acuerdo a la bacteriología de sus secreciones; no deben compartir dispositivos ni nebulizadores.

Pueden padecer dolor (torácico, lumbar, cervical, abdominal) en muchos casos asociado a la fisioterapia diaria, tos, mal descanso nocturno, mala postura o a procesos digestivos debiendo adaptarse las técnicas de HB a estas situaciones.

Uno de los objetivos primordiales es que el niño logre autoadministrar su tratamiento inhalatorio y de HB para lo cual será necesario acompañarlo y educarlo durante su crecimiento y desarrollo.

La frecuencia del tratamiento en general debe ser de dos sesiones diarias y durante las exacerbaciones se incrementará la cantidad y duración de las mismas (3 o 4 sesiones por día

según las necesidades de cada paciente). La duración de cada sesión dependerá de la edad y de la condición clínica; la misma oscila entre 20 minutos a una hora, pudiendo prolongarse aún más. No se puede determinar un tiempo preciso de duración.

Se tendrá en cuenta la estrategia de HB, que consiste en:

1. Dilatar la vía aérea para lograr un flujo de aire retrógrado que movilice las secreciones.
2. Movilizar las secreciones desde la pequeña vía aérea.
3. Transportarlas hasta las vías de mayor calibre.
4. Evacuarlas a través de las técnicas de espiración forzada.

Se recomienda realizar el tratamiento alejado de las comidas para disminuir el riesgo de reflujo gastroesofágico.

Los niños pueden aprender desde edades tempranas a realizar ejercicios respiratorios a través del juego: soplar, empañar espejos, hacer burbujas, etc. son algunas de las formas de introducirlos en el manejo de sus flujos espiratorios. Es importante que el tiempo dedicado a la HB sea placentero, incentivándolo mediante juegos y actividad física, esta última considerada un complemento fundamental por los beneficios adicionales a la salud en general.

El equipo profesional debe acordar, supervisar y modificar periódicamente las estrategias de tratamiento para cada paciente en forma individualizada, educando y acompañando a la familia.

##### Técnicas de Higiene Bronquial

Comprenden las técnicas manuales, el uso de dispositivos y el ejercicio físico. Estas son:

- Drenaje postural, percusión y vibración (DPPV).
- Ciclo activo de la respiración (CA).
- Drenaje autogénico (DA).
- Dispositivos de presión positiva espiratoria (PEP): PEP mask, Pari PEP.
- Dispositivos de PEP oscilatoria: *flutter*, *acapella*, *cornet*.
- Dispositivos de oscilación de alta frecuencia aplicado a la pared torácica.
- Dispositivo de presión oscilatoria intrapulmonar.
- Ejercicio físico.

##### • Drenaje postural, percusión y vibración

Es una terapéutica pasiva, también conocida como KTR convencional. Está contraindicada si el

paciente presenta broncocontracción, hemoptisis, dolor torácico, neumotórax o dificultad respiratoria importante. No debería utilizarse la posición de Trendelenburg, especialmente en menores de 2 años, pues aumenta el riesgo de reflujo gastroesofágico. Por esto, el drenaje postural ha sido reemplazado por posiciones con la cabeza elevada en 30° a 45° denominándose Drenaje Postural Modificado. La técnica de Drenaje Postural Modificado junto a la Percusión y Vibración se utiliza actualmente en lactantes y pacientes incapaces de cooperar ya sea por déficit intelectual o cognitivo. En muchos países han sido reemplazados por otras modalidades de tratamiento.

- **Ciclo activo de la respiración**

Método activo en el que el paciente moviliza secreciones bronquiales. Consta de tres pasos: control respiratorio, ejercicios de expansión torácica y técnica de espiración forzada.

*Control respiratorio:*

Consiste en la repetición de respiraciones diafragmáticas suaves a volumen corriente. Busca la relajación del paciente, normalizando sus flujos respiratorios y evitando la broncocontracción. El paciente respira según su propia profundidad y frecuencia respiratoria, hasta que esté en condiciones de seguir con los ejercicios de expansión torácica o espiración forzada.

*Ejercicios de expansión torácica:*

Ejercicios de inspiración máxima, mientras que la espiración es suave, prolongada y sin esfuerzo. Se realiza una pausa inspiratoria de 2-3 segundos permitiendo el paso del aire a lo largo de los canales colaterales y detrás de las secreciones facilitando así el movimiento de las mismas durante la espiración. Puede complementarse con maniobras de vibración torácica.

*Técnica de espiración forzada o huff:*

Consiste en realizar una respiración controlada seguida por una inspiración profunda por la nariz y luego una espiración forzada por boca, a glotis abierta, logrando movilizar las secreciones hacia la vía aérea superior. Se pueden realizar a volúmenes pulmonares bajos o altos, dependiendo de la localización de las secreciones. El ciclo se repite tantas veces como sea necesario hasta obtener un *huff* con sonido seco, limpio y no productivo.

Esta técnica puede aplicarse en cualquier posición de drenaje y a partir de los 3 años; se

aconseja un tiempo mínimo de 30 minutos dos veces por día (*Figura 12*).

- **Drenaje autogénico**

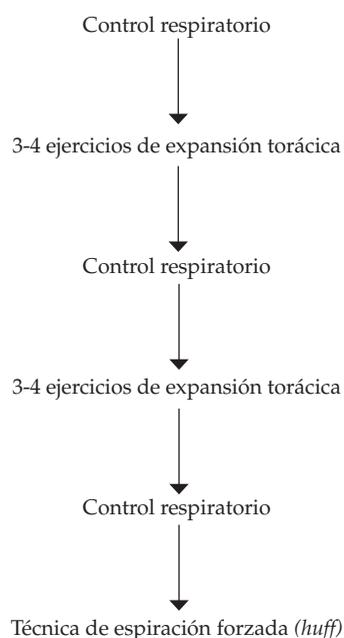
Es una técnica activa que consiste en respirar a volúmenes pulmonares variables: alto, medio y bajo realizando espiraciones con glotis y boca abiertas. El flujo espiratorio moviliza las secreciones de la vía aérea. Permite al paciente independizarse. Se puede realizar en posición sentada o en los distintos decúbitos y puede ser integrado como parte de la rutina kinésica diaria; se comienza a entrenar al paciente a partir de los 12 años de edad, ya que requiere de cierta capacidad para comprenderla. Esta técnica al igual que el ciclo activo puede realizarse junto a la nebulización con solución salina hipertónica (*Figura 13*).

- **Dispositivos de presión positiva espiratoria (PEP)**

- **Máscara PEP (PEP mask)**

Consiste en una máscara con dos válvulas, una inspiratoria y otra espiratoria que ofrecen resistencias espiratorias variables. El nivel de PEP se monitoriza con un manómetro. Idealmente la presión generada por la vía aérea deberá ser entre 10 y 20 cm de agua. El objetivo es

FIGURA 12.

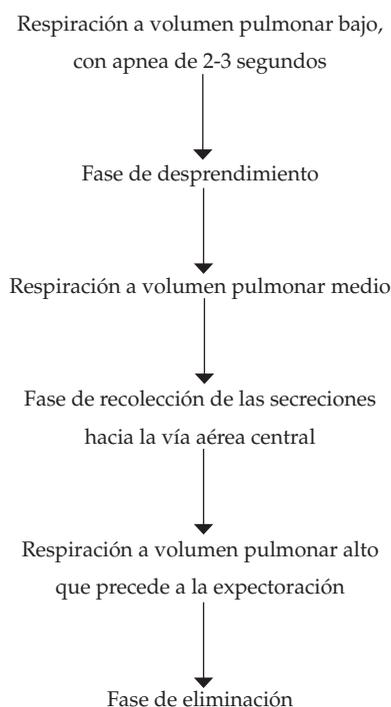


ventilar las áreas colapsadas por vía colateral, mejorando la distribución del aire pulmonar y aumentando la Capacidad Residual Funcional y, secundariamente, movilizar las secreciones. El aire inspirado por detrás de las secreciones las moviliza por la aceleración de flujo mediante *huff*. Se recomienda realizar ciclos respiratorios de 10-15 repeticiones con inspiraciones a volumen pulmonar medio y espiraciones prolongadas de 3-5 segundos. Luego de cada ciclo se retira la máscara, se realizan 1 o 2 *huffs* y se repite la secuencia. El tiempo estimado de uso es de 30 minutos y se puede comenzar a utilizar a partir de los 3-4 años. Actualmente hay trabajos que describen su utilización también en lactantes, utilizando presiones más bajas.

- **Pari PEP**

Es un sistema con el mismo principio del anterior pero que ofrece la ventaja de poder ser utilizado conjuntamente con la pipeta de nebulización en el sistema Pari, logrando acortar los tiempos, mientras el paciente se nebuliza con solución fisiológica y broncodilatador o solución salina hipertónica. No se debe utilizar mientras se nebuliza antibióticos o mucolíticos como DNasa.

FIGURA 13.



- **Dispositivos de presión positiva espiratoria oscilatoria**

- *Flutter*

Es un pequeño y cómodo dispositivo que genera una presión positiva oscilatoria endobronquial, que desprende los tapones mucosos, permeabiliza las zonas obstruidas e inhibe el colapso bronquial; se podría considerar como un “*clapping intrabronquial*”. La eliminación de las secreciones movilizadas se realizará mediante *huff* y se pueden combinar posiciones de drenaje, *clapping* y *Flutter* en los distintos decúbitos. Las inspiraciones se realizan por nariz con respiración diafragmática, con mejillas firmes y la espiración se hace a través del dispositivo, cuya inclinación debe tener el ángulo de trabajo óptimo para obtener una mejor vibración de la bolilla de acero que contiene en su interior. Se recomienda a partir de los 4 años de edad, con ciclos de 10-15 repeticiones combinadas con *huff* y en sesiones de 20 minutos, mínimo dos veces al día o más; las respiraciones pueden ser de volumen alto, medio o bajo.

- *Acapella*

Dispositivo con boquilla y una válvula reguladora para aumentar o disminuir la resistencia; el aire exhalado produce una vibración que se transmite a las paredes de la vía aérea generando una presión positiva espiratoria. Se puede colocar en cualquier posición, ya que el dispositivo vibra en los distintos ángulos que se coloque. Existen tres modelos, para flujo alto, bajo y el *acapella choice* que es desarmable.

- *Cornet*

Dispositivo oscilatorio que puede utilizarse en cualquier posición y combinarse con ejercicios respiratorios.

- **Dispositivo de oscilación de alta frecuencia aplicado a la pared torácica**

Consiste en un compresor de aire conectado a un chaleco inflable. El compresor imprime en la pared del tórax una presión seguida de una vibración que debe ser determinada para cada paciente en particular. Las vibraciones ayudan a movilizar las secreciones dentro de las vías aéreas. Se puede asociar con las nebulizaciones. Es una técnica de HB pasiva donde el paciente no controla los flujos respiratorios.

- **Ejercicios físicos y deportes**

La actividad física es parte importante del tratamiento ya que el paciente logra incrementar su volumen pulmonar, mejorar la postura y la tolerancia al ejercicio. Debe iniciarse desde temprana edad siguiendo las pautas habituales de neurodesarrollo y a partir de los 4 años incentivar la práctica de algún deporte predominantemente aeróbico. Se deben realizar ejercicios de elongación para mantener una correcta alineación del tronco y dar lugar al desarrollo torácico y pulmonar. En la mujer, se entrenará y fortalecerá la musculatura del piso pelviano y abdominal para mejorar la incontinencia urinaria que desencadena la tos en algunas pacientes.

Se recomiendan entre 3 a 5 estímulos semanales, con un mínimo de 30 minutos. Toda sesión de HB debe finalizar con 15 minutos de ejercicios aeróbicos, según la tolerancia de cada paciente; se pueden utilizar elementos como la cama elástica, sogas, bicicletas y pelotas entre otros.

Es fundamental un correcto aporte de sales y agua previo a la actividad física así como también un control de la glucemia en aquellos pacientes con alteraciones en su metabolismo. Es frecuente la limitación de la actividad física debido a la tos y la fatiga. La intolerancia al ejercicio es un indicador de exacerbación y/o de progresión de la enfermedad; en este caso se evaluará la inclusión del paciente a un Programa de Rehabilitación Pulmonar.

### Ventilación no invasiva (VNI)

La VNI se ha comenzado a utilizar como herramienta para mejorar la HB ya que mejora el gasto energético de los pacientes en estadios avanzados de la enfermedad. La VNI no se utiliza como técnica de higiene bronquial, sino como una forma de relajación durante el tratamiento.

La evaluación de los efectos de la VNI durante la terapia física en pacientes con FQ demostró la atenuación de los efectos adversos de la terapia física (reducción en el rendimiento de los músculos respiratorios y disminución de la saturación de oxígeno).

En resumen:

1. Las técnicas de HB se recomiendan para todos los pacientes con FQ para eliminar secreciones respiratorias, mantener la función pulmonar y mejorar la calidad de vida.
2. Ninguna técnica ha demostrado ser superior a otra.
3. La prescripción se basará en la edad, preferencia, condición clínica y efectos adversos.
4. El ejercicio aeróbico se recomienda como adjunto a las técnicas de HB y tiene beneficios sobre toda la salud.

### 5. Antiinflamatorios

#### Macrólidos

La evidencia de las propiedades antiinflamatorias de los macrólidos es ampliamente conocida, ya que inhiben la quimiotaxis de neutrófilos y la producción de mediadores inflamatorios y alginate de *Pseudomonas aeruginosa*. Se asocia a mejoría en la función pulmonar; aun en los que no se obtuvo mejoría funcional, se registró disminución de las exacerbaciones. No se detectó aumento de la incidencia de bacterias resistentes. Se recomienda en los pacientes infectados crónicamente con *Pseudomonas aeruginosa*, que no responden al tratamiento convencional, a pesar de una adherencia adecuada, durante 4-6 meses y evaluar según resultado clínico y funcional. Existe evidencia de un efecto beneficioso en los pacientes sin infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa*, disminuyendo el número de exacerbaciones.

Dosis: Azitromicina:

#### Grado de evidencia en terapias no-farmacológicas de higiene bronquial\*

1- Fisioterapia convencional (PD/PV)	Nivel de evidencia, <i>acceptable</i> . Grado de recomendación C
2- Espiración forzada/ <i>huffing</i>	Nivel de evidencia, <i>bajo</i> . Grado de recomendación C
3- Drenaje autogénico (AD)	Nivel de evidencia, <i>bajo</i> . Grado de recomendación C
4- PEP	Nivel de evidencia, <i>acceptable</i> . Grado de recomendación B
5- Alta frecuencia oscilatoria aplicada a la pared torácica o intrapulmonar (HFCWO/IPV)	Nivel de evidencia, <i>bajo</i> . Grado de recomendación I

Grado de recomendación: B moderado; C débil; I inconclusa.

\*Basado en McCool F, Rosen M. Non pharmacologic Airway Clearance Therapies. ACCP Evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129: (250S–259S).

- 250 mg/día, lunes, miércoles y viernes (en menores de 40 kg).
- 500 mg/día, lunes, miércoles y viernes (en mayores de 40 kg).

#### Corticoides

Los corticoides sistémicos (prednisona) se indican en las exacerbaciones graves y por períodos breves. Su uso prolongado ha demostrado importantes efectos colaterales. Una excepción son los lactantes con bronquiolitis grave, en los que se mejora significativamente el pronóstico si se los indica por períodos prolongados (meses).

En relación a los corticoides tópicos existe insuficiente evidencia acerca del beneficio de su uso a largo plazo. Pueden ser indicados en pacientes con asma o hiperreactividad de la vía aérea demostrada mediante pruebas de reactividad bronquial.

#### Ibuprofeno

El uso de ibuprofeno se asocia a reducción de la tasa de caída de la función pulmonar, pero, según las últimas revisiones sistemáticas, no existen pruebas firmes que demuestren que los AINE pueden reducir la progresión de la enfermedad pulmonar. La necesidad del dosaje de sus concentraciones en sangre dificulta su administración.

### 6. Antibióticos

La infección pulmonar es la principal causa de morbimortalidad en los pacientes con FQ. Los antibióticos disminuyen la carga bacteriana y determinan mejoría de los síntomas y de la función pulmonar.

Son indicados:

- En las exacerbaciones.
- Como terapia supresiva para evitar o disminuir el deterioro en pacientes con infección crónica.

En las exacerbaciones el tratamiento será precoz. La vía de administración dependerá de la condición clínica: se utilizará la vía oral si la exacerbación es leve o moderada y la intravenosa cuando es grave, el tratamiento oral ha fracasado, o si la bacteria es resistente a los antibióticos orales.

Las bacterias más frecuentes son: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Burkholderia cepacia*, *Achromobacter xylosoxidans* y *Stenotrophomonas maltophilia*.

El uso de cultivos para anaerobios y especial-

mente las técnicas de detección molecular han evidenciado una gran cantidad de comunidades polimicrobianas (microbioma) principalmente en pacientes de edades más tempranas y menor afectación pulmonar. Los géneros anaeróbicos más frecuentemente aislados son *Prevotella*, *Actinomyces*, *Veillonella*, *Propionibacterium*; *Streptococcus milleri* se ha asociado a exacerbaciones e incluso infección crónica. El conocimiento del microbioma dará lugar a nuevos enfoques terapéuticos.

Las exacerbaciones suelen ser desencadenadas por virus (sincicial respiratorio, adenovirus, influenza), micoplasma y clamidia.

Ante una exacerbación respiratoria, en primer lugar se intensificarán las estrategias que favorecen la depuración de la vía aérea (kinesioterapia y broncodilatadores) y se indicarán antibióticos específicos según la bacteriología previa.

Si la exacerbación es grave o si los anteriores esquemas terapéuticos no lograron la mejoría esperada, el tratamiento se indicará por vía intravenosa, hasta que los síntomas agudos se hayan resuelto. Los tratamientos por vía intravenosa deben ser indicados hasta lograr el retorno del paciente a su nivel basal en la evaluación clínica y funcional, generalmente durante 14-21 días, pero podrán ser más prolongados en pacientes con afectación grave.

Se solicitarán cultivos en laboratorios entrenados en la detección de patógenos característicos de pacientes con FQ, que informen la sensibilidad a todos los antibióticos posibles, aunque no siempre las pruebas de sensibilidad *in vitro* se correlacionan con la respuesta *in vivo*. En casos excepcionales puede ser necesario obtener secreciones bronquiales por broncoscopia.

*Es frecuente que al finalizar el tratamiento, especialmente en los pacientes con infección crónica, la bacteria continúe cultivándose en las secreciones bronquiales; esto no debe interpretarse como fallo del tratamiento.*

Los antibióticos no deben ser mezclados en la misma vía de perfusión para evitar su inactivación. En caso de ser necesario emplear la misma guía, se la debe purgar con 30 ml de solución fisiológica. Los antibióticos deben ser diluidos en soluciones isotónicas. Es importante que la administración intravenosa sea intermitente, para no interferir con la actividad normal y aumentar así la posibilidad de movilización de las secreciones.

Deben ser indicados en la dosis máxima permitida, pues no alcanzan buena concentración

en las secreciones bronquiales; por ello, las dosis son habitualmente mayores que para otras enfermedades.

Cuando sea necesario, y siempre que sea posible, se deberá dosar la concentración de aminoglucósidos y vancomicina en plasma.

En la elección del tratamiento con antibióticos se debe considerar que:

- Las drogas deben tener alta probabilidad de eficacia.
- Cuando se requiere más de un antibiótico, elegir aquellos con diferente toxicidad.
- Ante bacterias gramnegativas es necesario indicar dos antibióticos. Para *Staphylococcus aureus*, en general, es suficiente una droga.
- Siempre que sea posible, elegir antibióticos de tolerancia probada para el paciente.
- Dosar niveles séricos de antibióticos cuando sea posible.
- Con igual eficacia y toxicidad, elegir la droga de menor costo.

No hay evidencias en contra de continuar el tratamiento crónico de mantenimiento durante las exacerbaciones pulmonares

### *Staphylococcus aureus*

En los primeros años de la vida es el patógeno predominante. Cada paciente debe ser considerado individualmente para el tratamiento de las exacerbaciones por *Staphylococcus aureus*. Pueden utilizarse varios antibióticos, aunque la elección debiera depender preferentemente del antibiograma. No debe indicarse tratamiento profiláctico, ya que ha demostrado aumentar la prevalencia de *Pseudomonas aeruginosa* (Tabla 14).

El *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina se asocia a mayor requerimiento de antibióticos, menor función pulmonar y aumento de la tasa de hospitalización. Las opciones terapéuticas incluyen TMP-SMX, minociclina, asociados a rifampicina, tobramicina/fosfomicina, vancomicina, teicoplanina y linezolid. Se

Tabla 14. Tratamiento para *Staphylococcus aureus*

Antibiótico	Dosis mg/kg/día (dosis máxima día)	Vía y frecuencia	Efectos colaterales
TMP-SMX	8-12 (640 mg TMP)	Oral o EV c/12 h	Hipersensibilidad, fiebre, síndrome de Stevens-Johnson. Neutropenia, anemia, plaquetopenia Trastornos gastrointestinales.
Eritromicina	50 (2 g)	Oral c/ 6-8 h	Náuseas, vómitos, diarrea y alergias. Hipoacusia reversible. Rara vez hepatitis colestática transitoria, más común con el estolato.
Amoxicilina-ac. clavulánico	50-100 (4 g)	Oral c/8 h	Trastornos gastrointestinales.
Cefalexina	100 (3 g)	Oral c/6-8 h	Alergias transitorias. Náuseas y vómitos.
Cefalotina		EV c/ 6 h	
Clindamicina +	30-40	Oral c/6-8 h	Nauseas, vómitos, diarrea, colitis pseudomembranosa por supresión de flora normal ( <i>C. difficile</i> ).
Rifampicina <sup>1</sup>	20	Oral c/ 12-24 h	Rara vez efectos gastrointestinales, hematológicos. Hepatitis colestática. Coloración naranja de orina y lágrimas.
Clindamicina	30-40 (2,4 g)	Oral o EV c/6-8 h	Náuseas, vómitos, diarrea, colitis pseudomembranosa por supresión de flora normal ( <i>C. difficile</i> ). Anafilaxia.
Teicoplanina <sup>2</sup>	10-15 (400 mg)	EV o IM c/ 24 h	Dolor local, fiebre, vómitos, neutropenia. Disminuir dosis en daño renal.
Vancomicina <sup>2</sup>	40 (2 g)	Infusión de 60 min, c/6-12 h	Flebitis con infusiones rápidas. Síndrome del "cuello rojo". Hipotensión. Fiebre y exantema. Neutropenia. Puede producir ototoxicidad o nefrotoxicidad.
Linezolid <sup>3</sup>	30 (1,2 g)	Oral o EV c/ 8 h < 12 años c/12 h > 12 años	Vómitos, diarrea. Cefalea.

1. La rifampicina debe asociarse a eritromicina o clindamicina.

2. Debe usarse solo en pacientes con *Staphylococcus aureus* metilino-resistente.

3. Debe usarse solo en pacientes con *Staphylococcus aureus* con sensibilidad disminuida a vancomicina.

recomienda su erradicación, existiendo varios protocolos que incluyen antibióticos orales, lavados con clorhexidina, topicación nasal con mupirocina y algunos vancomicina inhalada.

***Pseudomonas aeruginosa***

Produce la infección pulmonar crónica más grave y se asocia a un deterioro progresivo de la función respiratoria.

***Su aparición por primera vez en las secreciones bronquiales es indicación absoluta de tratamiento antibiótico de erradicación, aunque no se cumpla con los criterios de exacerbación.*** (ver a. Recomendación... a continuación).

No hay una única estrategia que pueda ser recomendada, si bien en nuestro país existe gran experiencia con la administración de ciprofloxacina oral y colistina nebulizada. Otras incluyen la administración de tobramicina inhalada o de antibióticos intravenosos. Ninguna ha demostrado una clara superioridad, pero hay poco estudios comparativos entre ellas.

Se ha demostrado pérdida de la función pulmonar una vez que se ha establecido la infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa*. Por este motivo, *el diagnóstico y tratamiento precoz del primer aislamiento constituyen un momento único para evitar o postergar la infección crónica, lo cual mejora la evolución clínica de los pacientes.*

*Pseudomonas aeruginosa* se convierte al fenotipo mucoide aproximadamente 6-8 meses después del

primer aislamiento. El objetivo del tratamiento precoz es la erradicación del germen antes de que esto ocurra. Diversos estudios demuestran que la erradicación es posible en el 80% de los pacientes tratados (Tabla 15).

***a. Recomendación ante el primer aislamiento de Pseudomonas aeruginosa***

Se deben realizar cultivos de esputo cada 2-3 meses y al inicio de toda exacerbación respiratoria, para detectar precozmente la aparición de *Pseudomonas aeruginosa*. Si existe la posibilidad, puede realizarse dosaje de anticuerpos anti-*Pseudomonas aeruginosa*; su utilidad radica en la identificación del microorganismo antes de su primer aislamiento.

Ante el primer aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa*:

- Si el paciente no presenta una intercurencia grave que requiera tratamiento endovenoso, se sugiere la administración de antibiótico por vía oral más antibiótico inhalado y se indicará:
  - ciprofloxacina 30 mg/kg/día durante 3-4 semanas, más colistín nebulizado 1 000 000-2 000 000 de U de acuerdo a la edad (50-100 mg/día), dos veces por día, durante 3 meses.
- Si no se logra la erradicación con el tratamiento antes mencionado o presenta una exacerbación grave se indicará tratamiento intravenoso, durante 2-3 semanas de acuerdo a la sensibilidad, y se continuará durante 3

Tabla 15. Tratamiento para *Pseudomonas aeruginosa*

Antibiótico	Dosis mg/kg/día (dosis máxima día)	Vía y frecuencia	Efectos colaterales
Ceftazidime	150-300 (12 g)	EV c/ 6-8 h	Eritemas cutáneos fugaces. Colitis pseudomembranosa. Trastornos gastrointestinales.
+ Amikacina	15-30 (1,5 g)	EV c/8-12 h	Ototoxicidad y nefrotoxicidad. Bloqueo neuromuscular.
Piperacilina	200-300	EV c/6 h	Fiebre y reacciones alérgicas (exantema, prurito). Flebitis, leucopenia.
+ Tazobactam	400 (18 g)		
Imipenem	50-100 (4 g)	EV, IM c/6-8 h	Similar a otros beta lactámicos. Reacciones neurológicas, como convulsiones o alucinaciones, con mayor riesgo en niños, RN o afecciones del SNC. Flebitis. Eosinofilia. Hepatotoxicidad.
Meropenem	60-120 (6 g)	EV, IM c/6-8 h	Similar a imipenem. Ventaja: menor resistencia bacteriana e incidencia de convulsiones.
Ciprofloxacina	30 (EV: 800 mg VO: 1,5 g)	Oral y EV c/ 12 h	Intolerancia gastrointestinal. Cefalea. Artralgia. Exantema.
Aztreonam	150 (6 g)	EV, IM c/6-8 h	Eosinofilia. Flebitis. Exantema. Aumento de transaminasas.

meses con antibiótico nebulizado en las dosis descritas.

- Se asume erradicación de *Pseudomonas aeruginosa* con al menos 3 cultivos negativos consecutivos en un período de 6 meses luego de finalizado el tratamiento. Si luego de considerarla erradicada, se presenta nuevamente en los cultivos, se debe repetir el tratamiento previamente descrito.
- En recién nacidos, se administrará el tratamiento por vía intravenosa.

#### b. Tratamiento supresivo

En la mayoría de los pacientes, la infección es iniciada por cepas no mucoides. La producción de alginatos –característica de la FQ– genera la presencia de formas *mucoïdes* de *Pseudomonas aeruginosa*, variedad fenotípica de imposible erradicación; con la evolución, la mayoría de las cepas serán de este tipo. Esta transición a la variante *mucoïde* se relaciona con el incremento de anticuerpos anti-*Pseudomonas* y determina una infección crónica que se asocia a mayor deterioro pulmonar y peor pronóstico.

Se considera *infección crónica* a la presencia de *Pseudomonas aeruginosa* en más del 50% de los cultivos (obtener un mínimo de 4 muestras) de los últimos 12 meses.

En estos pacientes se recomienda fuertemente el tratamiento supresivo, ya que ha demostrado disminuir el número de exacerbaciones y el deterioro de la función pulmonar. La negativización del cultivo puede no necesariamente significar la erradicación, ya que puede haber bacterias no detectables.

El objetivo del tratamiento supresivo es minimizar el deterioro clínico funcional en los pacientes con infección crónica.

Se administrarán antibióticos por vía intravenosa cada 3-4 meses y antibióticos aerosolizados en meses alternos (tobramicina o aztreonam) o en forma continua (colistín). Se recomienda este régimen en los pacientes con afectación moderada-grave con alta densidad bacteriana en las secreciones bronquiales o aquellos con deterioro clínico progresivo a pesar de una buena adherencia al tratamiento.

La terapia recomendada incluye la administración de colistina a meses continuos o de tobramicina o aztreonam a meses alternos en ciclos de 28 días; puede considerarse la modificación de los regímenes alternos en pacientes con exacerbaciones muy frecuentes o

deterioro rápido de la función pulmonar, pero no existen a la fecha estudios publicados sobre esta modalidad.

#### Complejo *Burkholderia cepacia* (CBC)

Se ha evidenciado un aumento en el número de aislamientos en nuestro medio. Para su detección se deben utilizar medios de cultivos selectivos específicos. Su identificación es difícil y requiere métodos bioquímicos y moleculares, y muchas veces su confirmación en centros de referencia internacionales. En función de los análisis fenotípicos y genotípicos se ha dividido en la actualidad en especies genómicas (genomovares) que representan el complejo de *Burkholderia cepacia*.

En general se asocia a un mayor y rápido deterioro de la función respiratoria, especialmente, en adolescentes y adultos. Algunos pacientes infectados por *Burkholderia cenocepacia* (genomovar III) desarrollan lo que se ha denominado Síndrome *cepacia*, caracterizado por deterioro rápido de la función pulmonar, bacteriemia, fiebre y óbito. Sin embargo, la mayoría de los pacientes pueden estar infectados con CBC sin mostrar deterioro del estado clínico.

Una vez aislada debería indicarse tratamiento con antibióticos, según antibiograma; la mayoría de los expertos recomienda combinaciones sinérgicas de antimicrobianos combinando 2 o 3 drogas. El meropenem es el más activo de los agentes contra *B. cepacia* y puede asociarse a TMP-SMX o ciprofloxacina. Otros antibióticos con actividad demostrada *in vitro* son doxiciclina, minociclina, cloranfenicol y ceftazidime. Este germen es intrínsecamente resistente a los aminoglucósidos. No se ha establecido un tratamiento estándar ideal. Es fácilmente transmisible entre los contactos, por lo que deben extremarse las medidas de control de infección (Tabla 16).

#### *Haemophilus influenzae*

Puede producir colonización crónica y deterioro de la función pulmonar. Es una bacteria difícil de cultivar, tanto por sus altos requerimientos nutritivos como por la presencia de *Pseudomonas aeruginosa*.

Se debe sospechar cuando en el examen microscópico se observen diplococos gramnegativos, aunque luego no desarrollen en el cultivo habitual. Se indicará tratamiento específico ante una exacerbación (Tabla 17).

### *Stenotrophomonas maltophilia*

El principal factor predisponente para su aparición es la exposición previa a antibióticos y la presión selectiva de cursos repetidos de antimicrobianos antipseudomonas, a los que estos microorganismos son frecuentemente resistentes. Actualmente, no está definido su rol en la enfermedad pulmonar. Los patrones de resistencia *in vitro* difieren considerablemente entre los centros y los resultados de las pruebas de sensibilidad pueden no predecir correctamente la respuesta al tratamiento clínico. No se ha establecido un tratamiento estándar ideal. TMP-SMX y ticarcilina-ácido clavulánico, administrados solos o en combinación son los únicos agentes con actividad terapéutica consistente. Minociclina tiene actividad *in vitro*, pero la experiencia clínica es limitada. Importa saber, las pruebas de sensibilidad *in vitro* pueden mostrar resultados que contrastan con la respuesta clínica, esto es especialmente relevante para TMP-SMX cuyas tasas informadas de resistencia *in vitro* llegan hasta el 81% con adecuada respuesta terapéutica. La dosis indicada de TMP-SMX es de 15-20 mg/kg/día.

### *Achromobacter xylosoxidans*

Su patogenicidad no está bien definida; se ha asociado con infección crónica y exacerbación aguda y frecuentemente se lo aísla en pacientes coinfectados con *Pseudomonas aeruginosa*. Es resistente a múltiples antibióticos; los más activos son: cloranfenicol, minociclina, ciprofloxacina, imipenem y meropenem.

### *Candida albicans*

La colonización no es frecuente, aunque puede cultivarse en forma aislada y tiene escasa significación.

### *Aspergillus*

Es frecuente su aislamiento de secreciones bronquiales, aunque no reviste patogenicidad. La enfermedad invasiva es extremadamente rara; se presenta con mayor frecuencia en pacientes con trasplante de pulmón. *El aislamiento de A. fumigatum sin manifestaciones clínicas no requiere tratamiento.*

- Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA):

Tabla 16. Tratamiento para *Burkholderia cepacia*

Antibiótico	Dosis mg/kg/día (dosis máxima día)	Vía y frecuencia	Varios
Doxiciclina	2-3 (200 mg)	Oral c/24 h	Decoloración dental.
Cloranfenicol	50 (4 g)	Oral c/6 h	Relacionada a la dosis: Anemia. Granulocitopenia y trombocitopenia. No relacionada a la dosis: Anemia aplásica. Náuseas, vómitos. Neuritis óptica. Síndrome del niño gris.
Minociclina	2-4 mg (400 mg)	Oral c/12 h	En mayores de 8 años. Decoloración dental. Edema de papila.
Ciprofloxacina	30 (EV: 800 mg VO: 1,5 g)	Oral y EV c/ 12 h	Intolerancia gastrointestinal Cefalea. Artralgia. Exantema.
TMP-SMX	8-12 (640 mg TMP)	Oral o EV c/12 h	Hipersensibilidad, fiebre, síndrome de Stevens-Johnson. Neutropenia, anemia, plaquetopenia. Trastornos gastrointestinales.
Ceftazidime	150-300 (12 g)	EV c/ 6-8 h	Eritemas cutáneos fugaces. Colitis pseudomembranosa. Trastornos gastrointestinales.
Meropenem	60-120 (6 g)	EV, IM c/6-8 h	Similar a imipenem. Ventaja: menor resistencia bacteriana e incidencia de convulsiones.
Piperacilina + Tazobactam	200-300 400 (18 g)	EV c/6 h	Fiebre y reacciones alérgicas (exantema, prurito). Flebitis, leucopenia.
Amikacina	15-30 (1,5 g)	EV c/8-12 h	Ototoxicidad y nefrotoxicidad. Bloqueo neuromuscular.

TABLA 17. Tratamiento para *Haemophilus influenzae*

Antibiótico	Dosis mg/kg/día (dosis máxima día)	Vía y frecuencia	Efectos colaterales
Amoxicilina-ac. Clavulánico <sup>1</sup>	50 (4 g)	Oral c/8 h	Candidiasis oral, en zona de pañal. Trastornos gastrointestinales.
Amoxicilina	50	Oral c/8 h	Candidiasis oral, en zona de pañal. Vómitos, diarrea. Glositis.
Ampicilina	100	EV c/6 h	Exantemas morbiliformes.
Cefuroxime	150	EV c/12 h	Hipersensibilidad.
	40	Oral c/12 h	Nefrotoxicidad y hemorragia poco frecuente a dosis habituales.
TMP-SMX	8-12 de TMP	Oral c/12 h	Hipersensibilidad, fiebre, síndrome de Stevens-Johnson. Neutropenia, anemia, plaquetopenia. Trastornos gastrointestinales.
Cefotaxime	150-200 (3 g)	EV, IM c/6 h	Eritemas cutáneos. Neutropenia y anemia hemolítica.
Ceftriaxona	50-80	EV, IM c/12 h	Diarrea. Barro biliar. Urticaria. Leucopenia y trombocitopenia.

1. Cuando el *Haemophilus influenzae* es betalactamasa positivo.

Es una reacción alérgica a largo plazo frente a *Aspergillus*. La incidencia de ABPA oscila en el 1- 10%. Su detección precoz depende de una alta sospecha clínica y de la búsqueda sistemática; el más común es *Aspergillus fumigatum* (Af). El aumento significativo de títulos de IgE sérica total debe ser un factor de alerta de búsqueda de ABPA.

#### Criterios diagnósticos:

- Deterioro agudo o solapado no atribuible a otra etiología (sibilancias, fiebre, malestar, secreciones bronquiales espesas y oscuras, hemoptisis, disminución de la función pulmonar).
- Anormalidades nuevas o recientes en radiografía de tórax o TACAR (infiltrados pulmonares > 1 cm de diámetro, tapones mucosos, bronquiectasias y colapso segmentario).
- Anticuerpos precipitantes contra Af o IgG sérica contra Af.
- IgE sérica total elevada (> 500 o 1 000 U/ml).
- Prueba cutánea inmediata o IgE específica contra Af (RAST) elevadas (10-100 veces).
- Eosinofilia.
- *Aspergillus fumigatus* cultivado en secreciones.

#### Tratamiento:

- ABP alérgica: El tratamiento de las exacerbaciones de la ABPA está orientado a reducir los síntomas agudos y evitar la fibrosis en la fase terminal. Se indican corticoides (0,5-2 mg/kg/día de prednisona) durante 2

semanas con descenso paulatino posterior. En los pacientes no adherentes a la terapia oral o cuadros severos son útiles los pulsos de metilprednisolona. Algunos estudios demostraron que itraconazol es efectivo como terapia conjunta y permite reducir la dosis de corticoides, disminuye los niveles de IgE y mejora la función pulmonar.

Ante respuesta lenta o escasa a los glucocorticoides, recaídas, dependencia o toxicidad por ellos puede indicarse itraconazol, 5 mg/kg/día, por vía oral (máximo 400 mg/día) durante 3-6 meses, monitorizando la función hepática y, si es posible, los niveles séricos.

Cuando la dosis diaria supera los 200 mg debe administrarse cada 12 h. A menudo no se obtienen niveles terapéuticos con las dosis usuales de itraconazol. El voriconazol podría indicarse en aquellos pacientes que no responde, o toleran el itraconazol.

#### Micobacterias

Son organismos del ambiente que se encuentran en el suelo, polvo y sistemas de agua potable. Su prevalencia en FQ ha sido comunicada en un 3-30%; los más frecuentemente aislados son *M. avium* y *M. abscessus*.

Se recomienda realizar anualmente muestra de esputo en búsquedas de estos microorganismos, obtenidos durante periodos de estabilidad clínica (tiempo mínimo sin antibióticos de dos semanas antes de la toma de la muestra). Diferenciar

entre colonización e infección es difícil, pero ante un paciente con aislamientos repetidos y síntomas persistentes a pesar de un tratamiento antimicrobiano adecuado y buena adherencia, debe considerarse su tratamiento.

Criterios diagnósticos:

- Múltiples cultivos de secreciones respiratorias (esputo, lavado gástrico, BAL) positivos para la misma especie de micobacterias.
- Signos y síntomas respiratorios (fiebre, mal estado general, aumento de volumen del esputo con características purulentas francas, anorexia o pérdida de peso) o disminución del VEF<sub>1</sub>, que no responde al tratamiento antimicrobiano convencional.
- Tomografía de tórax de alta resolución: nódulos periféricos pequeños o en brote de árbol, enfermedad cavitaria que progresa a través del tiempo. Se realizará al inicio y al finalizar el tratamiento.

El tratamiento deberá ser con varias drogas de acuerdo a la sensibilidad y administrado por tiempo prolongado.

#### Rol de otras infecciones

Las específicas propias de la infancia (varicela, rubéola, escarlatina, etc.) ocurren con menos frecuencia, tal vez por el alto nivel de anticuerpos de estos pacientes. La disminución de la incidencia de sarampión y coqueluche por los planes de vacunación, ha disminuido sensiblemente la aparición de complicaciones pulmonares en pacientes con FQ.

Las infecciones respiratorias virales (adenovirus, virus sincicial respiratorio, influenza, etc.) revisten la mayor importancia y suelen predisponer a la infección bacteriana o aun actuar sinérgicamente con la colonización crónica. Son desencadenantes frecuentes de exacerbaciones. Pueden producir cuadros graves y de larga duración, especialmente en los primeros años de la vida, con importante morbilidad, que requieren tratamiento con corticoides sistémicos por tiempo prolongado. En infección por Influenza A H1N1 se indicará oseltamivir durante 5 días.

La administración de anticuerpos monoclonales contra VSR podría ser de valor en la prevención, aunque aún no hay estudios que hayan evaluado su eficacia en esta población.

## 7. Normas de control de infección

Cada centro especializado debe tener una política de control y vigilancia de las infecciones cruzadas.

Es importante conocer el mapa bacteriológico de cada institución. Se debe capacitar al personal de los centros de salud y a los familiares sobre las medidas de control de infección y revisarlas en cada consulta.

- Debe realizarse una buena higiene del centro; es menester eliminar las salas de espera y las visitas innecesarias al centro.
- Los pacientes deben utilizar barbijos antes de su ingreso al centro.
- La segregación de pacientes en cohortes se establecerá de acuerdo a la bacteriología, concurrendo en días diferentes (sin *Pseudomonas* y con infección intermitente por *Staphylococcus* o *Haemophilus influenzae* / Infección crónica por *Pseudomonas* sensible / *Burkholderia cepacia* / *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina - SAMR- / *Pseudomonas* multirresistente). Los pacientes con *B. cepacia* deberían ser asistidos en un consultorio diferente o, en su defecto, al final del día. Se han detectado bacterias hasta 40 minutos después de finalizada la consulta.
- El adecuado lavado de manos es la base de las medidas de control de infecciones, tanto del personal como del paciente. Deberá realizarse con jabón líquido neutro seguido de alcohol al 70%.
- Los pacientes deberán cubrirse la nariz y la boca durante los accesos de tos o estornudos con pañuelos descartables que deberán desecharse.
- Las habitaciones del hospital deberán ser bien ventiladas y no compartidas con otros pacientes con FQ.
- No se compartirán los nebulizadores, dispositivos de kinesioterapia y oxigenoterapia entre los pacientes, así como juguetes, libros, etc.
- Los pacientes deben lavarse las manos antes de la realización de las espirometrías y se utilizarán filtros descartables para los estudios de función pulmonar.
- La kinesioterapia respiratoria debe ser supervisada en un área separada. *No deben realizarse sesiones grupales de pacientes.* Los kinesiólogos deben tomar precauciones higiénicas apropiadas para prevenir la contaminación de sus manos y ropa.
- Los nebulizadores deberán lavarse con agua y detergente para eliminar los restos de secreciones y enjuagarse con abundante agua. Se sumergirán en alcohol al 70% por 3-5 minutos para desinfectarlos y se dejarán secar al aire.

- Los hospitales deben seguir las guías de control de infección para el SAMR y aislar los pacientes con infección crónica por SAMR.

### 8. Internación domiciliaria

Cuando la evaluación del equipo multidisciplinario lo considere, los tratamientos podrán ser realizados en el domicilio.

La medicación intravenosa puede implementarse por los métodos habituales: agujas de tipo "butterfly", catéteres cortos. La elección del acceso venoso dependerá de: edad del paciente, duración del tratamiento y experiencias previas. Los catéteres venosos incluyen los que son totalmente implantables y los de inserción periférica; en general, se utilizarán estos últimos mediante inserción percutánea.

Los catéteres totalmente implantables deben ser reservados para pacientes con serias dificultades con los accesos venosos que requieren cursos repetidos de antibióticos por vía parenteral.

### 9. Nuevos tratamientos

Algunas mutaciones alteran la biosíntesis y maduración de las proteínas impidiendo al CFTR localizarse en la membrana epitelial celular y se degrada en el citoplasma, mientras que otras determinan una biosíntesis y localización normal de la proteína con una deficiente conductividad del cloro.

Se han desarrollado agentes denominados "correctores" que mejoran la primera anomalía y "potenciadores" que aumentan la función del canal. Una sustancia potenciadora, el ivacaftor ha demostrado mejoría de la función pulmonar, el estado nutricional y reducción de los valores de cloro en el sudor, en pacientes con al menos una copia de la mutación G551D, que ocurre en el 4% de los pacientes con FQ a nivel mundial y en el 0,2% en nuestro país.

Por primera vez se ha desarrollado una medicación que actúa sobre el defecto básico de la enfermedad. Se encuentran en estudios otras medicaciones de este tipo, especialmente para las mutaciones más frecuentes. Este nuevo fármaco está siendo ensayado solo o asociado para el tratamiento de pacientes con otro tipo de mutaciones.

## X. TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES

### 1. Insuficiencia respiratoria aguda

Cuando exista insuficiencia respiratoria aguda se deberá:

- Intensificar el régimen de tratamiento de

la enfermedad pulmonar (kinesioterapia, antibióticos endovenosos).

- Usar dosis mayores de antibióticos antipseudomónicos y antiestafilocócicos aun si éstos no fueran recuperados en el cultivo.
- Intentar una serie breve de corticoides sistémicos.
- Investigar patógenos inusuales o presencia de complicaciones que puedan ser causa del deterioro de la función respiratoria.
- Administrar oxígeno en la concentración adecuada para lograr una PaO<sub>2</sub> mayor de 60 mm Hg, evitando siempre la supresión del estímulo que produce la hipoxemia.
- Evaluar la posible existencia de hipoxemia nocturna en pacientes con oximetría diurna menor de 92% o en presencia de hipertensión pulmonar o insuficiencia cardíaca derecha.

### 2. Insuficiencia respiratoria crónica.

#### Oxigenoterapia domiciliaria

La terapéutica con oxígeno (O<sub>2</sub>) mejora la calidad de vida y previene la progresión de la hipertensión pulmonar y el desarrollo de *cor pulmonale*.

Como la oxigenoterapia se usaba tradicionalmente en las etapas finales de la enfermedad, los pacientes y sus familias pueden percibir su uso como un signo de mal pronóstico. El impacto psicosocial de este hecho no debe subestimarse; corresponde explicar la importancia del O<sub>2</sub> como "una medicación más" dentro del tratamiento.

#### Indicaciones:

- Saturación < 90% en aire ambiente.
- PaO<sub>2</sub> < 60 mmHg.
- Caída documentada de la saturación durante el ejercicio, la alimentación, la kinesioterapia, el sueño.
- Hipertensión pulmonar.
- Corazón pulmonar crónico.

#### Administración:

Existen tres sistemas disponibles para la administración de oxígeno suplementario (*ver* Consenso de oxigenoterapia domiciliaria en Pediatría):

- Concentradores: usados principalmente para oxigenoterapia continua de bajo flujo. Requieren energía eléctrica para su funcionamiento, por lo que deben indicarse con un tubo de oxígeno gaseoso de reserva. Máximos flujos que alcanzan: 5 litros por minuto. Existen también módulos para la deambulación (concentradores portátiles).

- Oxígeno líquido: disponible en varios tamaños, incluso en unidades portátiles (“mochilas”). Es más seguro que el oxígeno en tubos porque las presiones son más bajas. Permite flujos más altos y concentraciones de 100%. Son costosos y requieren monitoreo por parte del usuario para prevenir el vaciamiento de la unidad madre. Permiten la deambulación y se indican en pacientes con actividad conservada (escuela, trabajo, etc.).
- Tubos de oxígeno: ofrecen los flujos más altos. Se pueden disponer como unidades portátiles o fijas. Son caros (a largo plazo) y de difícil manejo en el hogar por su volumen y peso.

*Dispositivos de administración:*

La administración puede realizarse a través de cánula nasal o máscaras. La selección se basará en las preferencias del paciente, necesidades de flujo de oxígeno y el desarrollo de efectos adversos, como irritación nasal, sinusitis y epistaxis. El flujo debe ser prescrito como una indicación médica más, debiéndose reevaluar las necesidades cada 3-6 meses. El paciente debe ser informado acerca de los riesgos que suponen los aumentos “no autorizados” de los flujos (supresión del estímulo hipóxico en pacientes con hipercapnia crónica). Durante la administración de O<sub>2</sub> es conveniente monitorear la potencial retención de dióxido de carbono.

**3. Asistencia respiratoria mecánica**

Si existe una causa “potencialmente reversible” del fallo respiratorio (enfermedad aguda o tratamiento subóptimo) se indicará el ingreso a asistencia respiratoria mecánica (ARM). En los casos de insuficiencia respiratoria progresiva, que no estén en lista de espera para trasplante, la ARM no provee beneficios a largo plazo.

*Ventilación no invasiva*

Diferentes estudios realizados han demostrado que con la VNI es posible disminuir el trabajo de los músculos respiratorios, mejorar la ventilación alveolar durante el sueño, el ejercicio y la kinesioterapia respiratoria y mejorar la recuperación de las exacerbaciones pulmonares en pacientes con FQ. Existe una tendencia a su utilización en etapas más tempranas de la enfermedad avanzada, como medida para mejorar la calidad de vida.

La VNI es una técnica no invasiva que puede aplicarse a demanda y preferentemente durante

el sueño cuando aumenta la hipoventilación fisiológica. Aún no están bien estandarizados los criterios de inicio de la VNI, y no han sido suficientemente probados los beneficios a largo plazo en los pacientes con FQ.

El aumento del trabajo respiratorio causa la obstrucción bronquial progresiva al flujo aéreo, secundaria a la acumulación de secreciones, inflamación y a la destrucción del parénquima pulmonar; esto ocurre a pesar del normal funcionamiento de los músculos y del centro respiratorio. La hipoventilación alveolar resultante ocurre en particular en situaciones que requieren un aumento de la ventilación, tales como el ejercicio, la kinesioterapia, el sueño y las infecciones respiratorias.

Algunos estudios han demostrado que al disminuir el trabajo respiratorio, se mejora la hipoventilación alveolar y el intercambio gaseoso. La VNI es un método tan efectivo como el oxígeno para mejorar la oxigenación arterial, con el beneficio adicional de disminuir la Pa CO<sub>2</sub>.

**Se deben realizar más estudios para determinar cuál es el momento adecuado para la introducción de la VNI en pacientes con FQ, no habiendo recomendaciones del momento del inicio, cada paciente debe ser evaluado en forma individual.**

El uso de la VNI estaría recomendado en los casos de enfermedad avanzada para mejorar la ventilación alveolar durante el sueño, el ejercicio y la kinesioterapia. En estas situaciones idealmente debería documentarse la hipoventilación nocturna o la alteración de la arquitectura del sueño mediante un estudio de sueño.

También estaría recomendada en las exacerbaciones respiratorias hipercápnicas agudas, en pacientes con hipoxemia durante la kinesioterapia o con hipercapnia durante el sueño.

**4. Hemoptisis**

La expectoración hemoptoica o hemoptisis menor es bastante común en presencia de dilataciones bronquiales (bronquiectasias) y, cuando persiste, puede indicar una exacerbación respiratoria. La prevención se logra mediante el tratamiento adecuado de las exacerbaciones.

La hemoptisis mayor se define como el sangrado agudo de un gran volumen de sangre (240 ml/día) o de menor volumen cuando es recurrente (100 ml/día en 3-7 días) o todo sangrado que requiera una transfusión de sangre. Es una complicación no muy frecuente (ocurre en el 1-3% de pacientes/año) y se considera

Beneficios probados de la VNI	Beneficios que deben ser probados con mayor evidencia
Disminución del trabajo respiratorio que produce aumento de la ventilación alveolar, mejorando el intercambio gaseoso en vigilia y sueño.	Disminución del deterioro de la función pulmonar
Disminución de la hipoxemia y mejoría del trabajo respiratorio durante la kinesioterapia.	Mejoría en la calidad del sueño
Mejoría de la tolerancia al ejercicio.	Aumento de la supervivencia. Aumento de la supervivencia post-trasplante. Mejoría de la nutrición. Incremento de la eficacia de la rehabilitación pulmonar. Mejoría de la calidad de vida.

especialmente rara en los niños pequeños. Es común en adolescentes; su origen es la erosión de un vaso arterial sistémico. Los pacientes mayores suelen describir una sensación de "burbujeo" al comienzo de la hemoptisis y, en algunos casos, pueden señalar el sitio de sangrado.

Ante un episodio de hemoptisis, debe descartarse que no provenga de las vías aéreas superiores o del tracto gastrointestinal e investigarse otras etiologías (aspiración de cuerpo extraño, medicaciones, etc.). Una radiografía de tórax puede ayudar a localizar la lesión y serán necesarios estudios hematológicos (hemograma, hemoglobina y/o hematocrito y plaquetas, KPTT, protrombina, grupo y factor sanguíneo) y de función hepática, así como de muestras de secreciones bronquiales para el estudio microbiológico.

El manejo de urgencia de la hemoptisis consiste en:

- Calmar al paciente (a veces sedación). Apoyo psicológico.
- Suspender drogas potencialmente hemorrággicas o irritantes (ATB aerosolizados, solución salina hipertónica y desoxirribonucleasa).
- Reposo en decúbito lateral (con el sitio sangrante hacia arriba).
- Oxígeno.
- Corregir déficit de vitamina K.
- Considerar transfusión de sangre entera ante pérdidas importantes (hemoglobina inferior a 7,5 g% con signos de inestabilidad hemodinámica).

- Si está asociada a una exacerbación comenzar tratamiento con antibióticos.
- Considerar vasopresina o desmopresina intravenosa.
- Kinesioterapia: en la hemoptisis leve continuar la HB que realice el paciente. En los sangrados moderados se tendrá precaución en el uso de dispositivos PEP considerando el CA y DA y minimizando la tos excesiva y vigorosa, posicionamientos cuidadosos. En sangrados severos se suspenderá la HB.

En general, los episodios de hemoptisis se superan en menos de 4 días. Si la hemorragia masiva persiste o si se repite el sangrado (diariamente durante 7 días con >100 ml) se deberá considerar el uso de:

- Broncoscopia: puede ayudar a localizar el sangrado.
- Angiografía bronquial selectiva: si persiste el sangrado podrá intentarse la embolización terapéutica de las arterias sangrantes.
- La lobectomía es necesaria en aquellos pacientes cuyo sangrado lobular se ha identificado y no se controla con la embolización.

Estos procedimientos solo pueden ser llevados a cabo por expertos y en un centro especializado.

## 5. Neumotórax

El neumotórax (NTX) espontáneo –que se produce por ruptura de bullas subpleurales– es generalmente un signo de enfermedad avanzada. Su incidencia aumenta con la edad y sugiere enfermedad pulmonar grave. Pueden ser *asintomáticos* pequeños y *sintomáticos* (dolor, disnea) a tensión, cuyo tratamiento es quirúrgico. El tamaño del neumotorax se define por la distancia entre el apex y la cúpula, describiéndose como pequeño aquel  $\leq 3$  cm, de acuerdo a las guías internacionales.

El colapso pulmonar completo es raro, pero es conveniente hospitalizar al paciente durante las primeras 24 h para su observación, aun cuando esté asintomático (Figuras 18 y 19).

El sitio de colocación del tubo de drenaje es variable; una buena elección es el 5°-6° espacio intercostal, sobre la línea media axilar. *La aspiración con aguja nunca debe reemplazar a la inserción de un tubo de drenaje.* El pulmón suele reexpandirse lentamente.

En un paciente previamente hipóxico, el NTX suele producir descompensación y requerir: oxígeno, drenaje pleural, analgesia oral subsiguiente y antibióticos.

Se tratará de continuar con la kinesioterapia respiratoria en la medida de lo posible, y asegurar una analgesia adecuada: es útil entrenar al paciente en realizar respiraciones profundas con pausa inspiratoria, monitoreando la saturación de O<sub>2</sub>. Están contraindicadas las máscaras PEP o IPPB y la realización de estudios funcionales respiratorios en las dos semanas posteriores a la resolución del NTX.

Retomar la actividad física normal una vez resuelto el NTX evitando trabajos de fuerza de miembros superiores. Luego de aproximadamente tres meses y con el estudio funcional respiratorio basal, se retomará la terapia PEP gradualmente. Evitar buceo

Deberá considerarse la cirugía cuando:

- a. luego de una semana o más no hay signos de resolución junto a una pérdida continua de

FIGURA 18.

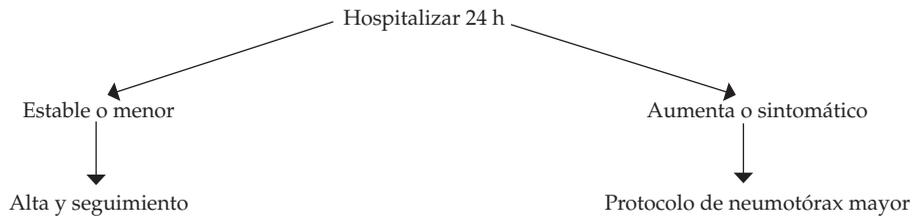
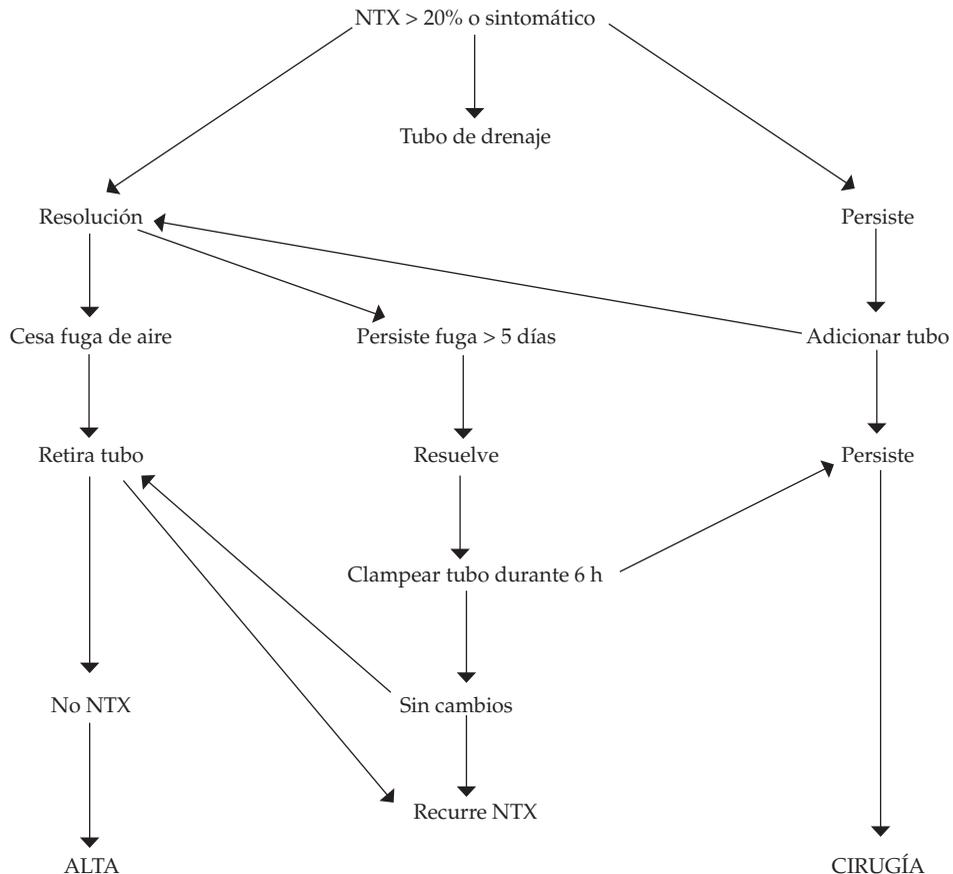


FIGURA 19.



- aire,
- b. las recurrencias son comunes (> 50% ipsolaterales y hasta 40% contralaterales).

Otras modalidades utilizadas son la pleurodesis química (utilizada en pacientes muy comprometidos), la pleurodesis quirúrgica, la toracotomía y, más recientemente, la toracoscopia, que deben ser evaluadas en centros con experiencia y complejidad adecuadas.

## 6. La cirugía pulmonar en la fibrosis quística

### Cirugía localizada

Considerarla en las atelectasias o condensaciones pulmonares muy localizadas, con el resto del parénquima pulmonar en mejores condiciones.

Antes se deberá intensificar el tratamiento estándar (ATB y kinesioterapia) o puede intentarse la instilación broncoscópica de ADNasa (2,5 mg en 10 ml de solución fisiológica).

Se trata de segmentectomías o lobulectomías paliativas. Su indicación principal es mejorar la calidad de vida. No está indicada en los pacientes con compromiso moderado o grave.

### Trasplante de pulmón

Indicaciones: los candidatos a trasplante pulmonar deben tener una enfermedad pulmonar clínica y funcionalmente grave, insuficiencia respiratoria irreversible, ausencia de disfunción o enfermedad de otros órganos vitales, y perfil psicosocial estable.

Selección del receptor:

- Expectativa de vida no mayor de 18-24 meses.
- Internaciones reiteradas por infección respiratoria.
- $VEF_1 < 30\%$  -  $Pa O_2 < 55$  mmHg -  $Pa CO_2 > 50$  mmHg.
- Caída abrupta de la función pulmonar en un breve período.

Los siguientes aspectos deben ser analizados con el grupo familiar:

- El paciente y la familia deben estar enterados de las implicancias del trasplante (complicaciones inmediatas, mediatas y tardías, inmunosupresión de por vida, controles periódicos, con procedimientos invasivos programados, toxicidad de la medicación, aparición de nuevas enfermedades, como síndrome linfoproliferativo). El trasplante no es una cura sino, más bien, un procedimiento de rescate que permite en algunos pacientes una mejor calidad de vida, pero que presenta una alta morbilidad.
- Tanto el paciente como los padres, además de

conocer las implicancias del trasplante y sus complicaciones, deben aceptar el trasplante como una posibilidad terapéutica.

- Deben comprender que no todos los pacientes que están en lista llegan a ser trasplantados.
- El paciente y la familia deben ser capaces de sostener la adherencia al tratamiento luego del trasplante.

### Contraindicaciones del trasplante pulmonar

Absolutas:

- Insuficiencia renal.
- SIDA.
- Tuberculosis activa.
- Corticoides en altas dosis (> 20 mg/día de prednisona).

Relativas:

- Insuficiencia hepática.
- Cirugía torácica previa.
- Diabetes mellitus.
- *Aspergillus fumigatus* en secreciones bronquiales.
- *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente.
- *Burkholderia cepacia*.
- Asistencia respiratoria mecánica.
- Desnutrición grave.
- Infecciones extrapulmonares.

La toracotomía previa no constituye por sí misma un criterio de exclusión, como tampoco la no coincidencia serológica donante/receptor.

Dada la alta mortalidad postrasplante que presentan los pacientes con *Burkholderia cepacia* (especialmente el genotipo III) y ARM, muchos centros de trasplante toman estas como contraindicaciones absolutas.

El protocolo de evaluación pretrasplante requiere admisión hospitalaria y consulta con los diferentes servicios intervinientes en el procedimiento.

Una de las mayores dificultades es la obtención de donantes adecuados, lo cual es una limitación importante en la cantidad de trasplantes realizados anualmente.

## XI. ASPECTOS NUTRICIONALES Y GASTROENTEROLÓGICOS

El estado nutricional adecuado en pacientes con FQ ha sido relacionado con una menor progresión de la enfermedad respiratoria, mejor calidad de vida y mayor sobrevida; sin embargo, la desnutrición continúa siendo un problema que afecta a un importante número de pacientes en

nuestro medio.

Es necesario considerar que *no existen razones para aceptar el déficit nutricional como parte de la enfermedad*, ya que los genotipos de FQ no codifican para talla baja, retraso de la pubertad o falla de crecimiento.

Los centros de atención deben incluir asistencia nutricional y gastroenterológica como parte del tratamiento de rutina.

### 1. Valoración del estado nutricional

La evaluación del crecimiento y desarrollo se realizará en cada consulta. Una evaluación nutricional completa debe incluir: datos antropométricos, análisis de la composición corporal, estado de desarrollo puberal, evaluación bioquímica, aspectos psicosociales, de la conducta alimentaria y, fundamentalmente, la adherencia del paciente a las recomendaciones nutricionales y a la ingesta de enzimas pancreáticas. Dicha evaluación se realizará al menos cada 3 meses hasta los dos años de edad y luego, 1 vez al año en forma independiente a los controles pediátricos habituales.

La evaluación antropométrica será expresada en peso (P), talla (T), relación peso/talla (P/T: porcentaje de peso ideal para la talla en menores de 2 años) (Tablas SAP/OMS) e Índice de Masa Corporal (IMC= peso/talla<sup>2</sup> y T/E en mayores de dos años) (SAP/OMS). Estos datos deben ser registrados en curvas que permitan analizar la evolución individual de cada paciente y expresarse en términos de puntaje Z para compararlos con datos de referencia.

La talla de los padres aporta información útil para analizar si la estatura de un niño que está dentro de los percentilos más bajos, expresa una influencia genética o bien representa algún grado de desnutrición crónica.

El desarrollo puberal está frecuentemente retrasado en pacientes con FQ debido, en la gran mayoría de los casos, a fallo de crecimiento o deficiencias nutricionales. Es aconsejable realizar una evaluación del desarrollo (estadios

de Tanner) a partir de los 9 años en las niñas y de los 10 años en los varones.

Se deben investigar signos de desnutrición (piel, faneras, mucosas, dientes, etc.) en el examen clínico y evaluar la composición corporal por los diferentes medios disponibles: pliegues cutáneos, circunferencia braquial, etc.; este dato cuantifica las reservas grasas, cuya disminución acompaña las etapas de deterioro clínico.

Dentro del diagnóstico del estado nutricional se debe considerar a los pacientes en *riesgo nutricional*; tal proceder permite realizar indicaciones de terapéutica nutricional precoz (Tabla 20). La evaluación de la composición corporal puede realizarse mediante la medición de la circunferencia braquial y el pliegue tricéptico.

Es aconsejable realizar un dosaje de vitaminas liposolubles, zinc y de los depósitos de hierro en forma anual.

### 2. Recomendaciones nutricionales

No existe un método exacto para establecer los requerimientos de energía de un individuo. La ingesta energética de cada paciente se evaluará en base al crecimiento adecuado y a los depósitos grasos. En general, el *aporte calórico total se establecerá entre el 120 y 150% de la ingesta dietética recomendada (RDI)*, con un aporte de grasas que represente el 40% del total de calorías.

Las recomendaciones para el aporte proteico no han sido bien establecidas; en general, se recomienda una ingesta proteica un 15-20% mayor que la RDI, lo cual se logra con una dieta libre y equilibrada.

Requerirá especial atención el crecimiento de los lactantes en el primer semestre, sobre todo si son alimentados exclusivamente con leche materna, pues pueden presentar signos de hipoproteinemia y alcalosis metabólica hiponatrémica. Se respetarán las etapas normales del desarrollo para la introducción de semisólidos y de otros alimentos, haciendo hincapié en la ingesta de comidas ricas en calorías y proteínas.

La evaluación de la dieta a través del

Tabla 20. Valoración del estado 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 potencial	< ganancia potencial genético	≥ 90%, sin ganancia o pérdida de peso	90-85%	10-25 Pc*	Evaluación suplementación dietética
Desnutrición	< 5 Pc	< 90%	< 85%	< 10 Pc*	Rehabilitación nutricional

\*o sus equivalentes en puntaje z.

interrogatorio, o bien mediante un recordatorio de tres días, es una herramienta útil para corregir malos hábitos alimentarios, mejorar la calidad calórica y lograr una adecuada indicación de las enzimas pancreáticas.

### 3. Valoración de la malabsorción

Un 85-90% de los pacientes presenta insuficiencia pancreática exocrina (IP) y requiere suplementos enzimáticos. Existe una clara correlación entre el genotipo y la función pancreática. La suficiencia pancreática se evalúa en relación a la capacidad de absorción de las grasas y no debe ser aceptada en forma definitiva, por lo que estos pacientes deben ser controlados con la prueba de la elastasa-1 en materia fecal, prueba de Van de Kamer, dosaje de quimotripsina (cada 3 meses en el primer año y anualmente en niños mayores). La mejor metodología para evaluar el resultado de la prueba de Van de Kamer es expresarlo en términos de balance de grasas o coeficiente de absorción.

#### a. Para realizar el diagnóstico inicial de malabsorción se utilizarán:

##### *Elastasa-1 en materia fecal*

Presenta alta especificidad y sensibilidad. El paciente puede estar recibiendo enzimas pancreáticas. Se recomienda en lactantes de término y mayores de dos semanas de vida. Los valores se considerarán normales por encima de 200 µg/g; los valores inferiores a 100 µg/g de materia fecal se asocian con insuficiencia pancreática grave. Los resultados pueden ser variables durante el primer año de vida. Las deposiciones con contenido líquido alteran los resultados, disminuyendo los valores.

##### *Quimotripsina*

Los valores inferiores a 13 U/gramo de materia fecal sugieren alteración en la función pancreática. El paciente no debe recibir enzimas pancreáticas por lo menos durante 5 días antes de la prueba.

##### *Van de Kamer*

Recolección de materia fecal durante 72 h sin toma de enzimas.

##### *Esteatócrito ácido*

Determinación semicuantitativa, económica y de fácil reproducibilidad. Los valores superiores a 4% deben ser corroborados con otras pruebas más sensibles para el diagnóstico (sin que el paciente

reciba enzimas).

Otro método que puede orientar al diagnóstico de malabsorción es el *análisis microscópico de la materia fecal (Sudán)*.

#### b. El seguimiento clínico puede realizarse mediante la evaluación de:

- Dolor abdominal.
- Intolerancia a alimentos grasos.
- Características de las deposiciones.
- Distensión abdominal.
- Estado nutricional.
- Balance de ingesta y excreción de grasas (Van de Kamer).

### 4. Uso de enzimas pancreáticas

La indicación de enzimas y el manejo de las dosis deben ser evaluados por el gastroenterólogo o nutricionista de un centro de referencia.

Las enzimas pancreáticas se encuentran disponibles en el mercado local en concentraciones de 4000 a 25 000 UI de lipasa por cápsula en forma de microtabletas o microesferas con cubierta entérica. Nunca deben romperse los gránulos y debe recordarse que se inactivan por exposición al calor, la humedad o la luz.

El método más práctico consiste en administrar enzimas según el peso del paciente.

##### *Debe comenzarse con:*

- 1000 U lipasa/kg peso/comida en menores de 4 años.
- 500 U lipasa/kg peso/comida en mayores de 4 años.

En las colaciones se administrará la mitad de la dosis. Deben evitarse las comidas pequeñas numerosas. Estas dosis pueden ser muy variables de acuerdo a la ingesta y al grado de IP.

Los lactantes deberán recibir entre 2000 y 4000 unidades de lipasa por cada 120 ml de fórmula o en cada toma de leche materna, lo que equivale a 450-900 unidades de lipasa por gramo de grasa ingerido.

El cálculo sobre la base de la grasa ingerida se considera el más correcto y para todas las edades se establece en una media de 1800 unidades de lipasa por gramo de grasa (entre 500 y 4000 U). En promedio, un lactante ingiere 5 g de grasa por kilo por día, mientras que un adulto ingiere 2 g/kg/día. Es importante establecer cuáles son, realmente, las comidas principales y con mayor contenido graso.

Existe gran variación individual en la

respuesta a las enzimas. Cambios en la dosis o el preparado comercial pueden requerir ajustes por varios días.

*Pacientes que reciben más de 2500 U lipasa/kg/por comida deben ser evaluados en busca de causas relacionadas con la baja respuesta.*

**Dosis superiores a 6000 U/kg/por comida han sido asociadas con colonopatía fibrosante y estenosis colónica.**

*Se recomienda no utilizar dosis que superen las 10 000 unidades de lipasa/kg/por día.*

En pacientes que requieren altas dosis de enzimas debe considerarse la posibilidad de hiperacidez gástrica; en tales casos, la administración de bloqueantes H<sub>2</sub> permite disminuir el elevado requerimiento enzimático.

Debe recomendarse que no queden restos de enzimas en la boca, pues irritan la mucosa; se informará sobre su tiempo de efectividad (30-40 minutos), por lo que deben ser administradas preferentemente al comienzo de la comida. En los casos en que el tiempo de ingesta sea muy prolongado, la dosis puede fraccionarse al comienzo y en la mitad de la comida. Las enzimas no deben ser mezcladas en las fórmulas lácteas, ni pasarse a través de sondas.

## 5. Respuesta inadecuada al tratamiento con enzimas

La respuesta inadecuada al tratamiento enzimático se define por la persistencia de los signos de malabsorción o bien por dificultades en la ganancia adecuada de peso.

Deben considerarse:

### a. Factores dietéticos:

- Pobre ajuste de la dosis de enzimas sobre comidas ricas en grasas.
- Excesivo número de colaciones con inadecuada toma de enzimas.
- Toma excesiva de jugos.
- La creencia familiar de que no son necesarias con algunos alimentos.

### b. Pobre adherencia al tratamiento

- Dificultades en la administración a lactantes.
- Factores psicológicos-sociales en la etapa escolar.
- Bajo apoyo de instituciones educacionales.
- Negación al tratamiento durante la adolescencia.
- La necesidad de no mostrarse diferente a sus pares.
- Deseo de perder peso.

### c. Presencia de patologías gastrointestinales

### asociadas a la FQ

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

## 6. Recomendaciones para el manejo nutricional

En cada control, deben efectuarse recomendaciones dietéticas especialmente en las etapas de mayores dificultades en el crecimiento:

- El primer año a partir del diagnóstico.
- Los primeros 2 años de vida.
- El período peripuberal (mujeres de entre 9 y 16 años, varones de entre 12 y 18 años).
- Etapas de alta actividad.
- Exacerbaciones infecciosas, más aun cuando son frecuentes.
- Cuando no se recupere el peso luego de una exacerbación.
- Embarazo y lactancia.

El momento del diagnóstico es muy importante para establecer pautas de nutrición. Es prudente tratar de no crear tensión excesiva sobre la necesidad de recibir dietas hipercalóricas.

Se debe recordar que los pacientes con FQ presentan alto riesgo de desarrollar déficit de ácidos grasos esenciales, por lo cual *no debe limitarse a ninguna edad la ingesta de lípidos.*

### Alimentación materna:

Los lactantes con alimentación materna pueden crecer normalmente recibiendo igual dosis de enzimas que los alimentados con fórmulas artificiales.

Se debe prestar especial atención a su crecimiento y a las posibles complicaciones metabólicas: hipoproteinemia, hiponatremia, alcalosis metabólica.

La indicación, en casos en que se detecte fallo de crecimiento, será la suplementación con fórmulas de inicio o en aquellos casos con impacto nutricional fórmulas modificadas o específicas para FQ dentro del primer semestre de vida. Debe monitorearse el nivel de proteínas plasmáticas y de electrolitos, sobre todo en los primeros tres meses de la vida. En épocas de calor se recomendarán suplementos de sodio (3-4 mEq/kg/día) y se realizarán controles de excreción de sodio urinario en una toma de orina aislada.

*Progresión de la dieta en lactantes:*

Los lactantes con buena progresión ponderal recibirán el esquema dietético sugerido para lactantes sanos con la correspondiente dosis de enzimas.

En quienes no progresen adecuadamente, se evaluará el uso de fórmulas sin lactosa o bien, hidrolizado de proteínas. Es adecuado incluir sal en la dieta del lactante en las primeras papillas. Se recomendará no usar alimentos con almidón cuya cocción sea insuficiente.

*Niños de 2-5 años:*

Es una etapa crítica en lo que se refiere a selectividad de comidas y conductas individuales frente a ellas. Asimismo, aparecen conductas negativas frente a la ingesta de las enzimas. En esta etapa aprenderán a recibir las cápsulas sin abrirlas. El equipo médico estará atento a estas manifestaciones para la oportuna consulta de orientación psicológica.

*Niños de 6-12 años:*

En la etapa escolar y de eventos sociales (cumpleaños, competencias, etc.) comienzan las dificultades por el hecho de sentirse diferentes al requerir medicación cada vez que se alimentan. El equipo de salud deberá informar a los docentes y apoyar a la familia, como así mismo hablar con el niño sobre estas dificultades.

*Adolescentes:*

Es una etapa de importante requerimiento energético debido a la alta velocidad de crecimiento, el desarrollo endocrino y el alto grado de actividad física. La infección respiratoria crónica es común en esta etapa, lo que aumenta el requerimiento energético.

El retraso del desarrollo que acompaña a un estado nutricional deficitario crea un importante estrés en los varones. En las mujeres, el deseo de ser delgadas se acompaña de una inadecuada alimentación. Debe realizarse un estricto monitoreo del crecimiento para detectar, precozmente, trastornos de la conducta alimentaria comunes en esta etapa y las recomendaciones deben establecerse en un franco diálogo con los pacientes.

*Suplementos vitamínicos y minerales*

Los pacientes con insuficiencia pancreática deberán recibir suplementos de vitaminas A, D, E, K y zinc. Las vitaminas deben ser administradas con algún alimento que requiera enzimas pancreáticas (Tabla 21).

La ingesta de calcio se adecuará a las recomendaciones para cada edad y deberán recibir suplementos de hierro según los esquemas habituales para niños sin FQ; se recomienda suplementación de zinc en aquellos pacientes con malabsorción grave o falla de crecimiento.

**7. Guía para el apoyo nutricional**

En todos los casos y en forma rutinaria es menester realizar recomendaciones para mejorar la calidad energética de los alimentos en las diferentes etapas. Estas indicaciones se realizarán en base a los hábitos individuales de cada paciente. La dieta deberá ser absolutamente libre, salvo situaciones de restricciones específicas por mal manejo de la malabsorción.

La conducta alimentaria, la dinámica familiar, las alteraciones psicológicas y los problemas socioeconómicos están firmemente ligados a la enfermedad crónica y ejercen una notoria repercusión sobre la nutrición. En una evaluación integral del paciente, estas áreas serán tenidas en cuenta para futuras decisiones terapéuticas.

TABLA 21. Dosis recomendadas de vitaminas liposolubles para pacientes con FQ e insuficiencia pancreática

	0-12 meses	1-3 años	3-8 años	> 8 años
Vitamina A (UI)	1500	5000	5000-10 000	10 000
Vitamina D (UI)*	400/500	800/1000	800/1000	800/2000
Vitamina E (UI)	40-50	80-150	100-200	200-400
Vitamina K (mg)**	0,3-0,5	0,3-0,5	0,3-0,5	0,3-0,5

\* Las dosis recomendadas de vitamina D han sido recientemente revisadas y modificadas. Se recomienda realizar dosajes de los niveles de 25 (HO) D para adecuar la dosis y consultar al especialista en nutrición ante la persistencia de valores de insuficiencia.

\*\* No hay guías adecuadas de la dosis de vitamina K disponibles; la dosis debe ser ajustada a parámetros de coagulación y a niveles de PIVKA-II.

Las comidas constituyen una situación estresante para las familias de un paciente con FQ en base a las recomendaciones dadas por el equipo de salud. Es importante informar que *se debe evaluar la evolución del crecimiento a largo plazo más que el resultado concreto de cada comida.*

Debe prestarse atención a los problemas que se relacionan con la toma de enzimas, sobre todo en niños mayores. Cuando no se logre una adecuada respuesta nutricional mediante las recomendaciones mencionadas, se indicarán productos comerciales de alta densidad calórica, con la intención de que éstos no reemplacen a las comidas habituales.

#### *Evaluación de las comorbilidades*

En el paciente que presenta falla de crecimiento se deben evaluar la conducta alimentaria y las comorbilidades asociadas a la FQ. Los principales factores asociados al deterioro nutricional que merecen considerarse ante la necesidad de una intervención nutricional son: infecciones pulmonares o de los senos paranasales inadecuadamente tratadas, reflujo gastroesofágico, diferentes grados de intolerancia a la glucosa, causas de malabsorción no relacionadas con insuficiencia pancreática, inadecuado tratamiento kinesiológico, baja adherencia al tratamiento enzimático.

#### *Indicaciones de apoyo nutricional*

Las indicaciones de intervención nutricional estarán destinadas a pacientes en riesgo o bien con desnutrición establecida. Cada indicación deberá ser discutida en forma grupal por el equipo tratante para establecer el momento oportuno en cada paciente.

Se considerará el apoyo nutricional en aquellos pacientes que cumplan alguno de los siguientes criterios:

- Menor de 1 año: con falta de progreso adecuado por un lapso de 2 meses o recuperación sin una velocidad adecuada.
- Menor de 5 años: IMC\* inferior al 85% del ideal, pérdida de peso durante 2 meses o estancamiento del peso por 2-3 meses.
- Entre 5 a 18 años: IMC\* inferior al 85% del ideal, pérdida de peso durante más de 2 meses o estancamiento en la ganancia de peso durante 6 meses.
- Mayor de 18 años: IMC\* inferior al 85% del ideal, pérdida de peso mayor o igual al 5% de su peso habitual durante por lo menos 2 meses de duración.

#### *Suplementos orales*

Las intervenciones nutricionales deben comenzar con un exhaustivo análisis de la dieta y recomendaciones de 6 ingestas diarias hipercalóricas.

Si no se logra el objetivo nutricional se indicarán suplementos orales de alta densidad calórica comerciales. Dichos suplementos deben considerarse como fuentes adicionales de nutrientes y nunca como reemplazos de las comidas habituales.

#### *Alimentación enteral*

Cuando no se logra mejorar el estado nutricional mediante técnicas no invasivas, como los suplementos orales o el tratamiento de las alteraciones de la conducta relacionadas con la alimentación, el próximo paso es la alimentación enteral. Una decisión semejante debe ser compartida con todo el equipo tratante y la familia y es aconsejable que se realice por tiempos prolongados. Las familias deben contar con la información sobre este tipo de tratamientos desde que se establece el diagnóstico.

Distintos estudios han observado los siguientes beneficios:

1. mejoría de la composición corporal,
2. aumento de la fuerza muscular,
3. sensación de bienestar,
4. autocontrol de la ganancia de peso,
5. mejoría de la imagen corporal,
6. desarrollo de caracteres sexuales,
7. reducción del deterioro durante las exacerbaciones pulmonares,
8. rehabilitación nutricional en candidatos a trasplante.

El soporte nutricional enteral no debe instituirse en el período terminal de la enfermedad si la indicación de trasplante no ha sido considerada. Antes de indicar alimentación enteral debe considerarse:

- Valoración de la tolerancia a la glucosa.
- Aceptación del método por el paciente y la familia.
- Garantizar la continuidad del tratamiento en domicilio.

#### *Vías de acceso:*

Las sondas nasogástricas pueden ser utilizadas

---

\* El IMC debe ser analizado en un contexto que evalúe también una ganancia de peso y velocidad de crecimiento adecuados. El IMC deberá expresarse en puntaje z para un mejor diagnóstico y seguimiento.

en pacientes menores de 2 años y por períodos cortos (menos de 3 meses), debiendo utilizarse sondas de uso prolongado (silastic). En pacientes mayores de 2 años y por un período superior a los 3 meses se sugiere utilizar gastrostomías realizadas, preferentemente, por vía percutánea endoscópica y con posterior colocación de botón para alimentación enteral. La hipertensión portal es una contraindicación para su realización.

En el proceso se evaluará el estado de la mucosa esofágica para considerar la utilización de la técnica adecuada en quienes presenten lesiones por reflujo gastroesofágico.

La yeyunostomía no ha demostrado ser un acceso útil por las frecuentes complicaciones malabsortivas.

#### *Fórmulas*

En pacientes con malnutrición se recomiendan fórmulas con hidrolizados de proteínas o fórmulas específicas para FQ con ácidos grasos de cadena media. En pacientes sin deterioro nutricional grave se ha comprobado que las fórmulas enteras con alta densidad calórica son bien toleradas.

Se debe ser cuidadoso con el agregado de hidratos de carbono en etapas de descompensación respiratoria con tendencia a la retención de CO<sub>2</sub>.

#### *Modo de empleo*

En el paciente descompensado se utilizarán estos suplementos durante las 24 h.

En quienes recobran la capacidad de alimentación se indicarán como suplementos nocturnos. En todo plan, la perfusión deberá realizarse mediante bomba de infusión. Se recomienda que el aporte calórico supla la mitad del aporte total recomendado.

Sobre la administración de enzimas no se ha podido dar respuestas adecuadas, salvo ofrecer una dosis habitual al comienzo de la nutrición enteral, otra en el medio de la noche y otra al final de la perfusión.

#### *Complicaciones*

Entre las complicaciones más frecuentes se encuentran el reflujo gastroesofágico, que deberá ser adecuadamente tratado, la irritación local en el lugar del ostoma y la intolerancia a los carbohidratos.

Otra serie de complicaciones son las relacionadas con la contención familiar en una indicación que debe sostenerse por tiempo prolongado.

#### *Nutrición parenteral:*

Es una metodología destinada a situaciones especiales: resecciones intestinales, pancreatitis, intolerancia o fracaso de la vía enteral, déficit del crecimiento grave y malabsorción grave. No existen pruebas suficientes para recomendar su uso por tiempo prolongado.

### **8. Trastornos hidroelectrolíticos**

Los trastornos en los electrolitos constituyen la base fisiopatológica de la enfermedad. La pérdida aumentada de sal a través del sudor se expresa en diferentes síndromes; su persistencia lleva a la alcalosis metabólica crónica, especialmente en lactantes, en quienes la ingesta limitada de agua, asociada a temperaturas ambiente elevadas, constituyen factores de riesgo para su desarrollo. Se presentan con anorexia y vómitos, que pueden llevar a la deshidratación y el *shock*.

El estado ácido-básico revelará alcalosis metabólica hiponatémica, hipoclorémica e hipopotasémica. El tratamiento consiste en reposición de fluidos y corrección del déficit de electrolitos con altos aportes de sodio, cloro y potasio para corregir la alcalosis. Es importante prevenir esta complicación mediante la adición de sal en la dieta (2- 4 mEq/kg/día) y evitar los excesos de temperatura.

Asimismo, quienes realizan una actividad física importante deben recibir suplementos.

## **XII. PATOLOGÍAS GASTROINTESTINALES**

### **1. Constipación**

Es una manifestación poco frecuente asociada a esta entidad y su abordaje difiere de la constipación funcional. Se debe interrogar sobre la dieta que ingiere y la dosis de enzimas. Deben buscarse masas de materia fecal en hipocondrio izquierdo. Se tratará con dieta con contenido en fibras habitual y de acuerdo a la edad. Es muy importante garantizar la ingesta abundante de líquido. En los casos que no respondan podrá usarse polietilenglicol (PEG 3500/4000) a dosis de 0,5 gramos/kg de peso. *La dosis de enzimas habitual de cada paciente no deberá ser modificada.*

### **2. Síndrome de obstrucción intestinal distal (SOID)**

Se presenta como un cuadro suboclusivo, con masa palpable a nivel de hipocondrio derecho por la acumulación de materia fecal espesa en íleon, ciego y colon. También debe sospecharse esta entidad ante sintomatología leve (dolor abdominal, distensión y trastornos evacuatorios).

El diagnóstico diferencial se establecerá con apendicitis, abscesos apendiculares, invaginación,

enfermedad de Crohn y colonopatía fibrosante.

La radiografía simple de abdomen es útil como método diagnóstico, permite observar acumulación de materia fecal en el cuadrante inferior derecho, con evidencias de obstrucción o sin ellas.

La ecografía puede ser útil para el diagnóstico diferencial. El tratamiento consistirá en hidratación abundante, sonda nasogástrica y polietilenglicol a una dosis de 1-2 gramos/kg con una velocidad de infusión de 20 ml/kg/h, hasta un total de 4-6 litros en niños mayores o enemas con sustancias osmolares. Este tipo de indicaciones merece un estricto control del estado de hidratación y deberán consultarse con un centro de referencia.

### 3. Prolapso rectal

La incidencia en lactantes puede llegar al 20% y disminuye con la edad. El espectro puede variar desde un simple prolapso de la mucosa hasta de todas las capas de la pared de la última porción del recto. Los factores predisponentes son: malabsorción, desnutrición y constipación.

El prolapso recurrente indica absorción mal controlada y, en general, es reversible. El tratamiento quirúrgico es excepcional; debe ser tenido en cuenta cuando se acompaña de hemorragia digestiva baja.

### 4. Colonopatía fibrosante

Es una entidad en la que se producen estenosis colónicas y que se ha asociado a la ingesta de enzimas pancreáticas de alta concentración, o bien, al consumo de altas dosis. Debe considerarse especialmente en niños menores de 12 años, que reciben más de 6000 U de lipasa/kg/comida por más de 6 meses, que han tenido íleo meconial, síndrome de obstrucción intestinal distal o enfermedad inflamatoria intestinal. El uso de laxantes también puede constituir un factor de riesgo.

El cuadro clínico suele ser el de una obstrucción intestinal, que puede estar asociada a diarrea sanguinolenta o ascitis quilosa. El diagnóstico se realiza mediante colon por enema, que permite observar zonas de estenosis. En la endoscopia se evidencia adelgazamiento de la mucosa y eritema; y en la biopsia, fibrosis de la lámina propia.

El tratamiento consiste en la adecuación de la dosis de enzimas, apoyo nutricional y eventual cirugía en los casos de obstrucción.

### 5. Reflujo gastroesofágico

Su incidencia es alta, especialmente en pacientes con afectación pulmonar avanzada producto del aumento del gradiente abdominotorácico (tos, kinesioterapia) y la relajación del esfínter esofágico inferior. Cuando existan signos y síntomas de enfermedad por reflujo, el paciente será evaluado por el gastroenterólogo, tanto en los aspectos de su motilidad como de las características de la mucosa esofágica.

### 6. Enfermedad hepática

Con frecuencia existe algún tipo de alteración, ya sea detectada por las pruebas de laboratorio o la ecografía. Las manifestaciones hepáticas son: colestasis neonatal, hígado graso, cirrosis e hipertensión portal y, a nivel biliar: microlitiasis, dilatación vesicular, colelitiasis, colangiocarcinoma.

Se debe realizar un cuidadoso examen clínico en cada consulta y controles de laboratorio y ecografías anuales. La aparición de esplenomegalia se asocia a hipertensión portal. Ante alteraciones persistentes el paciente deberá ser derivado precozmente al hepatólogo.

Se recomienda el uso de ácido ursodeoxicólico (20-30 mg/kg/día en dos dosis diarias) en los pacientes que presenten determinación de transaminasas anormales en forma sostenida y en otras alteraciones hepáticas que deben ser evaluadas por el especialista. No se recomienda su indicación como profilaxis. Es necesario ajustar las dosis de vitaminas liposolubles ante la presencia de enfermedad hepática grave.

### 7. Pancreatitis

Los pacientes con suficiencia pancreática están en riesgo de desarrollar pancreatitis crónica o recurrente, en ausencia de otros factores que la precipiten. El diagnóstico y tratamiento no difiere del indicado para otras etiologías. Cuando se transforma en crónica puede llevar a la insuficiencia pancreática.

## XIII. ÍLEO MECONIAL

El íleo meconial es una obstrucción intestinal intraluminal localizada, en la región del íleon terminal. Este cuadro representa la manifestación más temprana de la FQ (24-48 h de vida). Afecta al 10-20% de los pacientes.

El diagnóstico temprano, el manejo clínico, la decisión quirúrgica oportuna y el apoyo nutricional postoperatorio han reducido la mortalidad del 50-70% a menos de 10%. En las familias que han tenido un hijo con íleo

meconial, el riesgo de que se repita es mayor. En los pacientes homocigotas para  $\Delta F508$  la probabilidad es del 22%; en los heterocigotas para esa mutación es del 16%.

#### Cuadro clínico

El diagnóstico puede hacerse por ecografía a partir de la 16ª semana de gestación. Es frecuente hallar imágenes hiperecoicas en íleon terminal, dilatación del intestino delgado, no visualización de la vesícula, volumen de líquido amniótico aumentado, ascitis o calcificaciones.

En el recién nacido se manifiesta como falta de progresión de meconio en las primeras 48 h de vida, distensión abdominal progresiva y débito bilioso. Los signos radiológicos característicos son: dilatación del intestino delgado y el signo de Neuhauser; es decir, imágenes en el intestino delgado de burbujas en vidrio esmerilado (mezcla de aire y meconio) en el cuadrante inferior derecho del abdomen.

Las asas delgadas pueden simular el colon, por lo que solo la realización de un colon por enema confirmará el diagnóstico de microcolon. Pueden existir calcificaciones peritoneales difusas, centradas en un área o localizadas en el escroto.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con: atresia o estenosis ileal, atresia colónica, enfermedad de Hirschprung y síndrome del meconio espeso.

#### Tratamiento

La conducta es igual a la de la obstrucción intestinal neonatal: hidratación, soporte respiratorio, prevención y tratamiento de las complicaciones y descompresión gástrica. Si no hay complicaciones, debe realizarse enema con medio de contraste hidrosoluble (polietilenglicol) o Gastrographin®.

En el íleo meconial complicado (perforación, vólvulo, etc.) se indicará cirugía e instilación con polietilenglicol 1:4. El soporte nutricional es fundamental en esta etapa y, sobre todo, si el paciente se encuentra ostomizado.

*Es importante su detección y tratamiento precoz para evitar el tratamiento quirúrgico, que agrega morbilidad a esta manifestación.*

## XIV. DIABETES

La diabetes relacionada con la FQ (DRFQ) se manifiesta más comúnmente en la adolescencia y la adultez, con leve predominio en el sexo femenino, en relación con la mutación  $\Delta F508$  y en pacientes con insuficiencia pancreática. Su manejo

debe estar a cargo de un diabetólogo.

Las alteraciones del metabolismo de la glucosa se observan desde etapas más tempranas y pueden acentuarse en períodos de interurrencias infecciosas o con el uso de corticoides. La DRFQ se debe a un déficit de secreción de insulina. Se ha descrito cierta resistencia periférica a la insulina en pacientes con FQ.

#### Criterios diagnósticos

Se utilizan los siguientes criterios diagnósticos:

- Glucemia en ayuno  $\geq 126$  mg/dl en dos ocasiones o más.
- Glucemia en ayuno  $\geq 126$  mg/dl más una glucemia casual  $\geq 200$  mg/dl.
- Glucemia en ayuno  $\leq 126$  mg/dl y glucemia postprandial  $\geq 200$  mg/dl en dos ocasiones o acompañadas de síntomas que no pueden justificarse por otros motivos (polidipsia o poliuria, dificultades para ganar peso, detención en la velocidad de crecimiento, atraso en el desarrollo puberal, deterioro de la función pulmonar).

La prueba de tolerancia a la glucosa (1,75 g/kg de glucosa oral, máximo de 75 g) permite reconocer cuatro categorías de alteraciones del metabolismo de la glucosa (Tabla 22).

La diabetes en la FQ puede ser intermitente y requerir tratamientos episódicos con insulina durante las exacerbaciones infecciosas. Deben tratarse con insulina aquellos pacientes diagnosticados con diabetes con o sin hiperglucemia en ayunas. No existen hasta el momento indicaciones de tratamiento o manejo dietético en pacientes con intolerancia a la glucosa.

#### Criterios de pesquisa

Es necesaria una *determinación de glucemia anual en todos los pacientes con FQ*. Si el valor es  $\geq 110$  mg/dl se recomienda repetir, y si persiste alterado, realizar una prueba de tolerancia oral a la glucosa, independientemente de la edad.

Se realizará una PTOG anualmente a los pacientes FQ mayores de 10 años o aquellos que presenten situaciones de riesgo:

- Polidipsia/poliuria.
- Fracaso en la rehabilitación nutricional a pesar de adecuadas intervenciones.
- Baja velocidad de crecimiento.
- Retraso puberal.
- Caída inexplicable de la función pulmonar.

La hemoglobina glicosilada no debe ser usada como método de pesquisa. En niños menores de 10 años la DRFQ es muy rara, por lo que debe hacerse el diagnóstico diferencial con la diabetes de tipo I.

TABLA 22.

	Glucemia en ayuno	Glucemia a las 2 hs
1. Tolerancia normal a la glucosa	≤ 126 mg%	≤140 mg%
2. Intolerancia a la glucosa	< 126 mg%	141-199 mg%
3. Diabetes sin hiperglucemia en ayuno	< 126 mg%	> 200 mg%
4. Diabetes con hiperglucemia en ayuno	>126 mg%	> 200 mg%

### Manejo de pacientes con diabetes con o sin hiperglucemia en el ayuno

Los controles y la indicación de insulina deben ser realizados por médicos entrenados en el manejo de pacientes con diabetes. *El tratamiento de la diabetes con o sin hiperglucemia en ayunas en pacientes con FQ es la insulina.* La glucemia ideal será de 100-140 mg/dl en el momento de acostarse. La mayoría la requiere para las comidas y, en muy bajas dosis, durante la noche. Para pacientes con alimentación enteral nocturna, una combinación de NPH - insulina corriente antes de la alimentación es suficiente para mantener glucemias menores a 200 mg/dl. Los hipoglucemiantes orales no han demostrado utilidad.

### Complicaciones

La cetoacidosis es una complicación rara en la FQ; si ocurre, debe investigarse diabetes de tipo I. La hipoglucemia es una complicación secundaria al tratamiento con insulina. La familia y el paciente deben aprender a conocer los síntomas.

### Manejo nutricional en la DRFQ con o sin hiperglucemia en ayunas

Los objetivos son:

En niños y adolescentes: el IMC deberá mantenerse por encima del percentilo 25. En adultos: el IMC debe oscilar en 21-25 kg/m<sup>2</sup>.

La ingesta de calorías será la recomendada para pacientes sin diabetes, así como la administración de vitaminas, minerales y sal. No debe realizarse restricción en la ingesta de lípidos. Las decisiones de suplementos enterales y parenterales serán realizadas dentro de las mismas normas, con los ajustes de insulina que fueran necesarios.

El paciente debe aprender a valorar la cantidad de hidratos de carbono que consume por ingesta, la que debe oscilar en un 40-50% del total de calorías, ajustando la dosis de insulina.

### Manejo del paciente con intolerancia a la glucosa

Si la tolerancia a la glucosa se encuentra alterada se recomienda interconsulta con diabetólogo infantil. No están indicadas restricciones alimentarias.

### XV. ENFERMEDAD ÓSEA

La enfermedad ósea asociada a la FQ es un proceso complejo y de origen multifactorial, que se expresa como osteopenia u osteoporosis. El diagnóstico de osteopenia y osteoporosis está arbitrariamente fijado según la Densidad Mineral Ósea (DMO) medida por absorciometría radiológica de doble energía (DEXA, por su sigla en inglés):

- Osteoporosis: DMO es menor de -2,5 DE (99,8% de la población) para la edad y sexo.
- Osteopenia: DMO entre -1DE y -2,5 DE.

Entre los factores que contribuyen a su presentación se encuentran: baja ingesta de calcio, vitaminas D y K y su malabsorción, nutrición inadecuada, baja actividad física, retraso puberal, hipogonadismo, uso de corticoides, inflamación crónica, enfermedad hepática asociada y diabetes.

La realización de una DEXA basal se recomienda ante la presencia de:

- Pubertad retrasada.
- Diabetes.
- Enfermedad pulmonar moderada/grave.
- Candidatos a trasplante de órganos y postrasplantados.
- Uso de drogas asociadas a pérdida ósea: glucocorticoides sistémicos por períodos prolongados (mayor de 90 días), acetato de medroxiprogesterona, heparina.
- Fracturas no traumáticas.
- Luego de los 18 años, si no se hizo previamente.

La DEXA debería repetirse:

- Cada 5 años: si los valores de puntaje T o Z son mayores de -1.
- Cada 2-4 años: si los valores son de -1 a -2.
- Anualmente o cuando esté clínicamente indicado, o hasta la estabilidad o mejoría si el puntaje Z o T es menor de -2, o si se utilizan glucocorticoides, en postrasplantados o con pérdida ósea documentada.

En niños, los resultados de la DEXA deben ser interpretados por tablas de puntaje Z adecuadas para edad y sexo, y deberían corregirse los valores según el tamaño corporal y el desarrollo puberal para poder interpretar correctamente los datos.

En la edad pediátrica, los pacientes a los que se debe realizar DEXA de la columna y el fémur incluyen:

- mayores de 10 años con antecedentes de fracturas no traumáticas
- enfermedad pulmonar grave
- candidatos a trasplante de órganos
- postrasplante
- uso de altas dosis de corticoides
- retraso puberal
- fallo del crecimiento
- diabetes

El laboratorio incluye el monitoreo anual de las concentraciones de calcio, fósforo, PTH y 25OHD.

El tratamiento consiste en el restablecimiento de un adecuado estado nutricional, la adecuación de la ingesta de calcio, vitaminas A y D y en recomendaciones para la realización de actividad física.

El paciente con enfermedad ósea una vez diagnosticada, debe ser derivado a un especialista para su adecuado seguimiento y tratamiento.

## XVI. ORGANIZACIÓN DE LA ATENCIÓN

Se ha demostrado la importancia de la atención de los pacientes en centros especializados en Fibrosis Quística y su incidencia positiva en el pronóstico de la enfermedad. Se requieren recursos humanos, laboratorio pulmonar y planta física adecuada.

El director médico debe ser un pediatra neumonólogo o internista neumonólogo. Además, deberá contar con: especialista en nutrición, kinesiólogo, gastroenterólogo, enfermera, trabajadora social y psicoterapeuta. El centro contará además con un laboratorio entrenado en microbiología y prueba del sudor y servicios de interconsulta (cardiología, ORL, cirugía, hepatología).

- El laboratorio pulmonar debe ser apto para realizar oximetría de pulso y espirometría.
- La frecuencia de los controles será de al menos 4 visitas anuales, con controles más frecuentes durante el primer año de vida.
- Es de suma importancia el rol del médico pediatra de cabecera o internista local, quien colaborará en la asistencia y contención del paciente y su familia, y mantendrá una

comunicación fluida con el centro.

- Se deben extremar las medidas de control de infección en los centros.

## XVII. ADOLESCENCIA

- La asistencia de los adolescentes con FQ reviste ciertas particularidades. En esta etapa algunas complicaciones son más frecuentes que en los niños; ciertos aspectos psicosociales y temas relacionados con la sexualidad y reproducción cobran especial importancia en esta etapa.
- Merecen una especial atención desde el punto de vista nutricional, pues existe una alta demanda energética, asociada a una alta velocidad de crecimiento, desarrollo endocrino y altos niveles de actividad.
- La incidencia de neumotórax, diabetes, enfermedad ósea y síndrome de obstrucción intestinal distal aumenta con la edad.
- La edad referida por los pacientes y sus padres como la apropiada para comenzar a discutir los aspectos de la sexualidad y reproducción se encuentra entre los 12 y 15 años; se deben incluir tópicos como la infertilidad (con hincapié en su diferencia respecto de la impotencia), prácticas sexuales seguras, rol del análisis de semen y opciones reproductivas. La pubertad retrasada es común en los pacientes con FQ. Se debe informar las opciones de técnicas de reproducción asistida y su cobertura por el sistema de salud.

## XVIII. TRANSICIÓN

Con el aumento de la sobrevivencia y del número creciente de pacientes mayores de 18 años es necesaria fortalecer y promover la creación de centros de adultos y su transferencia desde los centros pediátricos. La transición debe desarrollarse en forma natural, lenta, continua y sin ruptura como parte de un proceso con acuerdo, compromiso y convencimiento entre ambos grupos, de profesionales y de la familia. Es necesario que ambos equipos estén de acuerdo en la necesidad de transferir, que exista una coordinación entre los centros pediátricos y de adultos, establecer iguales políticas de seguimiento y tratamiento.

La concurrencia de los médicos de adultos al centro pediátrico para asistir en forma conjunta parecería ser la estrategia más exitosa. El inicio del proceso debe ser temprano, alrededor de los 14 años. Durante el mismo se realizarán reuniones periódicas de ambos equipos para monitorear la evolución de la transición. Se debe

promover el autocuidado y la comprensión de los tratamientos. El momento surgirá de una decisión compartida y no debe depender solo de la edad, aunque en la mayoría de los casos se da alrededor de los 18 años. Se deberá entregar información escrita acerca de mantener los beneficios del tratamiento, así como un resumen escrito de la historia médica del paciente.

### XIX. ESTADIO FINAL

Uno de los momentos cruciales es definir clínicamente si el paciente se encuentra en el estadio terminal de su enfermedad; es decir, cuándo la muerte es inevitable en el corto plazo. Para confirmarlo, la valoración clínica y de laboratorio deben 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 o más):

- Enfermedad pulmonar grave.
- Corazón pulmonar.
- Hipoxemia en reposo bajo oxigenoterapia.
- Hipercapnia.
- Pérdida progresiva de peso.
- Taquicardia en reposo.

La prioridad es calmar el dolor y controlar los síntomas. Se deberá evaluar su presencia 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 AINE, opioides y adyuvantes (anticonvulsivantes, antidepresivos, corticoides, benzodiazepinas 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, benzodiazepinas, 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 a 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.

Es bueno recordar el viejo apotegma “curar a veces, aliviar frecuentemente, acompañar siempre”.

### XX. VADEMECUM

#### Antiinflamatorios

Sistémicos: azitromicina, ibuprofeno, prednisona. Tópicos: budesonide, fluticasona.

#### Antimicrobianos

*Orales o parenterales:*

- Aminopenicilinas: amoxicilina, amoxicilina ácido clavulánico, ampicilina.
- Cefalosporinas: cefalexina, cefalotina, cefuroxima, cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima.
- Carboxipenicilina: ticarcilina, carbenicilina.
- Monobactámicos: aztreonam.
- Carbapenémicos: meropenem, imipenem.
- Macrólidos: azitromicina, eritromicina, claritromicina.
- Aminoglucósidos: gentamicina, amikacina, tobramicina.
- Quinolonas: ciprofloxacina, levofloxacina.
- Sulfonamidas: trimetoprima-sulfametoxazol.
- Lincosaminas: clindamicina, rifampicina.
- Afenicoles: cloranfenicol.
- Glucopéptidos: vancomicina, teicoplanina.
- Linezolid.
- Piperazilina-tazobactam.

*Inhalados:*

Tobramicina, colistina, aztreonam

*Antimicóticos*

Itraconazol, fluconazol, voriconazol, anfotericina. Nistatina.

*Antiparasitarios*

Mebendazol, metronidazol, furazolidona.

	18 000 U
<b>Vacunas</b>	20 000 U
Antigripal	25 000 U
Antineumocócica	
Antihepatitis	
Antivaricela	
<b>Broncodilatadores</b>	
Salbutamol	
<b>Mucolíticos</b>	
Alfa dornasa (ADNasa). Solución cloruro de sodio 7%. Manitol	
<b>Vehículo para nebulizar</b>	
Solución fisiológica	
<b>Nebulizadores</b>	
Compresor a diafragma. Tamaño de partículas 0,5-5 micrones. E-flow (nebulizador de membrana).	
<b>Ampolla nebulizadora</b>	
Ampolla plástica con pieza bucal o máscara facial.	
Descartables	
Reutilizables	
<b>Fuentes de oxígeno</b>	
Concentradores de oxígeno	
Oxígeno líquido	
Tubos de oxígeno	
Tubos de transporte, con ahorrador de oxígeno.	
Concentrador portátil	
<b>Cánulas de oxígeno</b>	
Nasales para la administración de oxígeno, descartables, pediátricas y para adultos.	
<b>Sistema de ventilación no invasiva</b>	
BiPAP	
<b>Dispositivos de kinesioterapia</b>	
Flutter	
Máscara PEP	
Acapella	
RC Cornet	
Chaleco vibrador.	
<b>Enzimas pancreáticas</b>	
Unidades de lipasa.	
4000 U	
4500 U	
12 000 U	
	<b>Vitaminas y oligoelementos</b>
	A, D, E, K con zinc (gotas y comprimidos).
	Multivitamínico con minerales + vitamina E.
	Vitamina K (oral e inyectable).
	Calcio
	Vitamina D
	<b>Reductores del pH gástrico</b>
	Hidróxido de aluminio.
	Hidróxido de magnesio.
	Bloqueantes H2: ranitidina-cimetidina.
	Inhibidores de la bomba de protones: omeprazol, lanzoprazol, esomeprazol.
	<b>Proquinéticos:</b>
	Cisapride
	Metoclopramida
	<b>Ácido ursodeoxicólico.</b>
	<b>Suplementos nutricionales</b>
	Fórmulas hipercalóricas líquidas o en polvo.
	Maltodextrina.
	Triglicéridos de cadena media.
	<b>Fórmulas lácteas</b>
	Maternizadas
	Modificadas
	<b>Especiales:</b>
	Sin lactosa
	Hidrolizados de proteínas: general - específico para FQ.
	<b>Bombas de infusión</b>
	Para alimentación enteral y parenteral, con registro de volumen límite, volumen infundido y dosificación en ml/hora.
	<b>Guías para alimentación enteral</b>
	Juegos de infusión descartable, estéril, no mecánica, para infusión de alimentación, compatibles para utilizar en bombas de infusión.
	<b>Dispositivo para alimentación gástrica</b>
	Botón para gastrostomía.
	<b>Sondas para alimentación enteral</b>
	Nasogástricas: estériles, descartables.
	Gástrica: siliconadas, de tipo Levine, radiopacas.

**Catéteres**

Venosos centrales semiimplantables, siliconados, radiopacos.  
Venosos centrales de inserción periférica (PICC).  
Venosos periféricos de teflón.  
Totalmente implantables.  
Guías de suero, agujas, jeringas.

**Antidiabéticos**

Insulina

**Fibras medicamentosas**

Lactulosa.  
Bifidosa

**Sustancias hiperosmolares**

Polietilenglicol.

**Analgésicos**

AINE: paracetamol, ibuprofeno.  
Opiáceos débiles: codeína.  
Opiáceos fuertes: morfina.

**Diuréticos**

Furosemida, espironolactona-amiloride.

**Medicación postrasplante**

## XXI. APÉNDICES

### APÉNDICE 1

#### Prueba del sudor

*Método con técnica de Gibson y Cooke*

Equipamiento y materiales para toma de muestra:

- Sistema para iontoforesis de 22,5 V con miliamperímetro incorporado con una escala de 0-5 miliamper (mA).
- Balanza analítica de precisión con sensibilidad de 0,1 mg (0,0001 g).
- Solución de nitrato de pilocarpina (USP) de 0,2 - 0,5% p/v en agua desionizada (solución estable durante 3 meses a 4°C y 1 mes a temperatura ambiente).
- Solución de ácido sulfúrico 0,02 N en agua desionizada (solución estable por 6 meses a temperatura ambiente).
- Electrodo de acero inoxidable o cobre con superficie libre de irregularidades, de tamaños que se adapten a la curvatura del antebrazo, por ejemplo: 5,1 cm x 5,1 cm; 3,8 cm x 3,8 cm.
- Otros: pesafiltros o recipientes con cierre hermético, gasa o papel de filtro libre de iones, bandas de goma elástica o con abrojo, pinza, tijeras, polietileno, agua desionizada, lija esmeril de grano fino o lana de acero para limpieza de los electrodos, cinta adhesiva, gasas.

La metodología comprende las siguientes etapas:

- Estimulación de la secreción sudoral por iontoforesis con pilocarpina.
- Colección de la muestra en soporte de gasa o papel de filtro.
- Análisis cuantitativo de la concentración de cloruros.
- Interpretación bioquímica de los resultados.

#### Procedimiento

*Estimulación de la secreción sudoral por iontoforesis con pilocarpina*

- No se requiere dieta o preparación especial antes o durante la realización de la prueba.
- No se requiere estimulación con calor o abrigo suplementario después de la iontoforesis.
- El área de elección para provocar la sudoración es la cara interna del antebrazo, previa higiene con agua desionizada y gasa o pañuelo de papel.
- Colocar una almohadilla de gasa embebida con la solución de nitrato de pilocarpina indicada; sobre ella aplicar un electrodo que se sujeta con presión firme y uniforme con una banda de goma elástica y conectar al polo positivo de la fuente de poder. Sobre el mismo miembro y a corta distancia, de ser posible de 1-2 cm, colocar otra almohadilla de gasa embebida con la solución de ácido sulfúrico, sobre la que se fija el otro electrodo, que se conecta al polo negativo.

*Precauciones antes de iniciar la iontoforesis:*

- No confundir la polaridad de los electrodos ya que por el negativo no se induce la absorción de pilocarpina.
- Verificar que no exista contacto directo de los electrodos con la piel a fin de evitar quemaduras; para ello, las almohadillas de gasa con los reactivos deben tener un tamaño algo mayor que los electrodos.
- Evitar que dichas almohadillas de gasa o los electrodos se pongan en contacto entre sí durante el paso de corriente, ya que ello altera el proceso eléctrico.

Dar comienzo a la iontoforesis aumentando muy lentamente la corriente desde 0 hasta un máximo de 4 mA; de notar molestias en el paciente, reducir la intensidad.

Dejar circular la corriente durante unos 4-5 minutos, luego retornar a cero disminuyendo lentamente la intensidad. Desconectar la fuente de poder y retirar los electrodos y las almohadillas de gasa; inmediatamente, lavar la zona estimulada por la pilocarpina con agua desionizada. Secar cuidadosamente con gasa o pañuelo de papel.

#### *Colección de la muestra en soporte de gasa o papel de filtro*

Colocar con pinza, sobre dicha área, una gasa o papel de filtro libre de iones, previamente pesados con el pesafiltros. Cubrir con una banda de polietileno y sujetar con cinta adhesiva; es importante evitar la evaporación que puede ser causa de concentraciones elevadas de cloruros.

Dejar transcurrir 30 minutos y proceder a retirar, con pinza, la gasa o papel de filtro y colocar nuevamente en el pesafiltro original. Si el espesor del soporte, gasa o papel de filtro, no guardó relación con el sudor secretado, puede producirse condensación en la superficie interna del polietileno; de ser así, incluir dichos condensados, presionando suavemente la superficie interna del polietileno con la gasa que sujeta la pinza.

Pesar nuevamente; la diferencia indicará si la muestra es adecuada para ser analizada. El peso aceptado mínimo es de 75 mg. Realizar una dilución adecuada para eluir el sudor de la gasa o papel de filtro; el tiempo de elución, en el caso de recolectar la secreción sudoral en gasa, es de 15 minutos y se aumenta a 40 minutos cuando se recolecta en papel de filtro.

#### *Análisis cuantitativo de la concentración de cloruros*

Se recomiendan: técnica de Schales y Schales o clorímetro digital. Toda metodología deberá ser validada.

Procesar en forma periódica, junto con las muestras de sudor, controles de calidad normales y patológicos.

#### *Recolección de la muestra de sudor con el dispositivo Macroduct®*

Es un pequeño disco, levemente cóncavo, descartable, que se coloca sobre la zona de piel previamente estimulada por iontoforesis con pilocarpina; en su interior posee un microtúbulo espiralado, transparente (con colorante azul para visualizar el volumen) y flexible que recolecta la secreción sudoral; el volumen mínimo aceptable es de 15 microlitros en 30 minutos. Posteriormente se cuantifican cloruros con los mismos métodos empleados cuando el sudor ha sido recolectado en gasa o papel de filtro.

## APÉNDICE 2

### Asesoramiento genético

#### *Riesgo para los padres de un niño afectado*

La FQ se hereda en forma autosómica recesiva, los padres no afectados son portadores sanos de la enfermedad, salvo en los casos infrecuentes de isodisomía uniparental (herencia de los dos cromosomas 7 de un solo progenitor). Si bien este evento es raro obliga a estudiar siempre a los padres de los niños homocigotas para una mutación, a los fines del correcto asesoramiento genético.

En los casos en que ninguna de las dos mutaciones sea detectada y la enfermedad esté confirmada, debe asesorarse luego de realizado un estudio de ligamiento para confirmar la herencia biparental.

#### *Riesgo para hermanos de un niño afectado*

Los hermanos de un niño con FQ tienen una posibilidad del 25% de ser afectados, del 50% de ser portadores sanos y del 25% de ser no afectados y no portadores. Los portadores son asintomáticos. Si en el paciente se han identificado mutaciones, estas alternativas pueden ser analizadas mediante la búsqueda de estas mutaciones. En caso contrario, el estado de afectado o portador puede diagnosticarse mediante un estudio indirecto del gen denominado estudio de ligamiento o, en el caso de afectados, la prueba del sudor.

#### *Riesgo para la descendencia de una mujer con FQ*

Las mujeres con FQ, que son fértiles, transmitirán a su descendencia siempre un alelo mutado, por lo tanto, para poder determinar el riesgo de que su hijo sea afectado se deberá estudiar el estado de portador en su pareja. Si el estudio molecular de la pareja no demuestra mutación identificable, el riesgo de ser portador descendería de 1/40 (2,5%) (valor aproximado para nuestra población) a 1/120 (0,8%).

#### *Riesgo para la descendencia de un varón con FQ*

Si bien los varones son generalmente estériles, pueden tener descendencia mediante técnicas de reproducción asistida. En ese caso los riesgos son similares a los discutidos para las mujeres afectadas.

Cuando un individuo consulta acerca de su riesgo de ser portador de Fibrosis Quística debido a un cierto parentesco con un afectado de quien desconoce sus mutaciones, y no es posible contar con la muestra del afectado y/o de los padres para análisis de ligamiento (ver detección de portadores sanos en *Asesoramiento genético y diagnóstico prenatal*), o bien desea saber su riesgo como parte de la población general, es posible informar un riesgo teórico. También es posible informar cuánto disminuye este riesgo teórico, cuando el estudio molecular del posible portador resulta negativo.

	Sensibilidad de la detección molecular									
	30%	40%	50%	60%	70%	75%	80%	85%	90%	95%
2/3 (66,7%)*	58,3	54,5	50,0	44,4	37,5	33,3	28,6	23,1	16,7	9,1
1/2 (50,0%)**	41,2	37,5	33,3	28,6	23,1	20,0	16,7	13,0	9,1	4,8
1/4 (25,0%***)	18,9	16,7	14,3	11,8	9,1	7,7	6,3	4,8	3,2	1,6
1/30 (3,33%)	2,4	2,0	1,7	1,4	1,0	0,9	0,7	0,5	0,3	0,2
1/60 (1,7%)	1,2	1,0	0,8	0,7	0,5	0,4	0,3	0,3	0,2	0,1

\* hermano de un probando; \*\* tío de un probando; \*\*\* primo hermano de un probando.

Primera columna: riesgo teórico de un individuo de ser portador (de acuerdo al grado de parentesco o como parte de la población general).

La línea superior indica la sensibilidad del método empleado, que depende del tipo y número de mutaciones analizadas y de las características de cada población.



## APÉNDICE 4

**Puntaje radiológico de Brasfield modificado**

Reemplaza a la categoría "Radiología" del puntaje de Shwachman

Categoría	Definición	Puntaje
Atrapamiento aéreo	Distensión pulmonar generalizada con protrusión del esternón, aplanamiento del diafragma o cifosis torácica.	5: ausente 4   3   2   gravedad en aumento 1   0
Engrosamiento peribronquial	Densidades lineales por prominencia broncoperibronquial; se ven como líneas de densidad paralelas, a veces ramificándose, otras como taponés "terminales", con engrosamiento de la pared bronquial	5: ausente 4   3   2   gravedad en aumento 1   0
Lesiones quístico nodulares	Densidades pequeñas redondeadas y múltiples, de 0,5 cm de diámetro (o mayores), con centros translúcidos, radiopacos (no relacionados con los habituales del hilio): son "nódulos confluentes" no clasificados como lesiones	5: ausente 4   3   2   gravedad en aumento 1   0
Lesiones grandes	Atelectasia segmentar o lobular: incluye neumonía aguda	5: ausente 3: atelectasia única 0: atelectasias múltiples
General	Impresión general de graves alteraciones en la radiografía de tórax	5: ausente 4   3   gravedad en aumento 2   1   0: complicaciones: neumotórax, cardiomegalia

Puntaje de la radiografía de tórax normal: 25 puntos.

## APÉNDICE 5

### Puntaje tomográfico de Bhalla (ver tabla 21)

	0	1	2	3
Gravedad de las bronquiectasias (BQ)	ausente	Leve	Moderada	Severa
Engrosamiento peribronquial (n° segmentos)	ausente	Leve	Moderado	Severo
Extensión de bronquiectasias (n° segmentos)	ausente	1-5	6-9	> 9
Extensión tapones mucosos (n° segmentos)	ausente	1-5	6-9	> 9
Saculaciones o abscesos	ausente	1-5	6-9	> 9
Generaciones bronquiales afectadas	ausente	Hasta la 4 <sup>a</sup>	Hasta la 5 <sup>a</sup>	Hasta la 6 <sup>a</sup> y distal
N° bullas	ausente	Unilateral (no más de 4)	Bilateral (no más de 4)	> 4
Enfisema (n° segmentos)	ausente	1-5	> 5	-
Colapso/consolidación	ausente	Subsegmentaria	Segmentaria/lobular	-

Puntaje máximo: 25 puntos.

## APÉNDICE 6.

## Puntaje clínico de Shwachman modificado

Categoría	Ps	Actividad general	Examen físico	Nutrición
Excelente (86-100)	25	Normal completa. Juega a la pelota. Va a la escuela, regularmente, etc.	Normal. Sin tos Fc y FR normales. Pulmones limpios. Postura correcta.	Peso y talla por sobre el percentilo 25. Deposiciones formadas, prácticamente normales. Buen tono y masa muscular.
Bueno (71-85)	20	Falta de resistencia y cansancio al final del día. Buena asistencia a la escuela.	Tos rara vez. FC y FR normales en reposo. Ausencia de hipocratismo digital. Pulmones limpios.	Peso y talla entre percentilo 15-25. Deposiciones levemente anormales. Tono y masa muscular regulares.
Leve (56-70)	15	Descanso voluntario durante el día. Cansancio fácil con el esfuerzo físico. Regular concurrencia a la escuela.	Tos ocasional, al levantarse. FR ligeramente elevada. Comienzo de hipocratismo digital. Respiración ruda y algunos rale.	Peso y talla por sobre el percentilo 3. Deposiciones anormales, abundantes y escasamente formadas. Distensión abdominal mínima. Tono y masa muscular disminuidos.
Moderado (41-55)	10	Disneico luego de paseos cortos. Descansa gran parte del día. Maestra domiciliaria.	Tos frecuente, habitualmente productiva. Retracciones intercostales. Deformidad torácica. Rales habitualmente presentes. Hipocratismo digital 2 a 3 +. Enfisema moderado.	Peso y talla debajo del percentilo 3. Deposiciones desligadas, voluminosas y malolientes. Distensión abdominal leve a moderada. Músculos flácidos y masa muscular reducida.
Grave (40 o menos)	5	Ortopneico. Generalmente en silla de ruedas o cama.	Tos grave. Taquipnea y taquicardia. Semiología pulmonar muy anormal. Insuficiencia cardíaca derecha. Hipocratismo digital 3-4.	Desnutrición marcada. Abdomen protuberante. Prolapso rectal. Deposiciones voluminosas, malolientes, frecuentes y grasosas.

## APÉNDICE 7

### Métodos de desinfección de equipos de terapia respiratoria en el hogar

- Hipoclorito de sodio al 6% (dilución 1:50) por 3 minutos.
- Alcohol etílico 70% por 3 minutos.
- Agua hervida por 5 minutos.
- Lavavajillas a temperatura mayor de 70 °C por 30 minutos.
- Microonda 2,45 GHz por 5 minutos.

## XXII. SIGLAS EMPLEADAS EN EL TEXTO

*Nota: las que llevan asterisco (\*) corresponden a siglas en inglés.*

ABPA: Aspergilosis broncopulmonar alérgica  
 ADN: Ácido desoxirribonucleico  
 Af: *Aspergillus fumigatus*  
 AINE: Antiinflamatorio no esteroideo  
 AMPc\*: Adenosín monofosfato cíclico  
 ARM: Asistencia respiratoria mecánica  
 ATB: Antibiótico  
 BAL: Lavado broncoalveolar  
 BIPAP\*: Presión continua en la vía aérea de 2 niveles  
 CA: Ciclo activo  
 CBC: Complejo *Burkholderia cepacia*  
 CFTR\*: Proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la FQ  
 CIM: Concentración inhibitoria mínima  
 CVF: Capacidad vital forzada  
 DA: Drenaje autogénico  
 DEXA\*: Absorciometría radiológica de doble energía  
 DMO: Densidad mineral ósea  
 DPPV: drenaje postural, percusión y vibración  
 DRFQ: Diabetes relacionada a la FQ  
 ELISA\*: Enzimoinmunoanálisis  
 FDA\*: *Food Drug Administration*  
 FQ: Fibrosis quística  
 HB: Higiene bronquial  
 IM: Ileo meconial  
 IMC: Índice de masa corporal  
 IP: Insuficiencia pancreática  
 IPPB\*: Presión positiva intermitente  
 IRT\*: Tripsina inmunorreactiva  
 KTR: Kinesioterapia respiratoria  
 MSPF: Muestra de sangre en papel de filtro  
 NTX: Neumotórax  
 OMS: Organización Mundial de la Salud  
 PAP: Proteína asociada a Pancreatitis  
 PEG: Polietilenglicol  
 PEP: Presión espiratoria positiva  
 PTOG: Prueba de tolerancia oral a la glucosa  
 PPD\*: Derivado proteico purificado  
 PTH\*: Hormona paratifoidea (paratohormona)  
 RAST: Prueba de radioalergoabsorcencia  
 RDI\*: Ingesta dietética recomendada  
 RENAFQ: Registro Nacional de Fibrosis Quística  
 RN: Recién nacido  
 SAMR: *Staphylococcus aureus* meticilinorresistente  
 SAP: Sociedad Argentina de Pediatría  
 SOID: Síndrome de obstrucción intestinal distal  
 SP: Suficiencia pancreática  
 TACAR: Tomografía computada de Alta

## Resolución

TMP-SMX: Trimetoprima-sulfametoxazol  
 VEF1: Volumen espiratorio forzado en 1 segundo  
 VSR: Virus sincicial respiratorio

## XXIII. BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Hodson M, Geddes DM, Bush A. Cystic fibrosis. 3ª ed. Hodder Arnold. Londres: 2007.
- Yankaskas JR, Knowles MD. Cystic fibrosis in adults. Ed. Filadelfia: Lippincott-Raven;1999.
- Segal E, Fernández A, Rentería F. Fibrosis Quística. Buenos Aires: Ed Journal; 2004.
- Rosenstein B, Cutting G. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. *J Pediatr* 1998;132:589-95.
- Stern R. The diagnosis of cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1997;336:487-91.
- Davis P, Drumm M, Konstan MW. Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1229-56.
- Cystic Fibrosis Foundation. Clinical Practice Guidelines for Cystic Fibrosis. Bethesda: Cystic Fibrosis Foundation; 1997.
- Cystic Fibrosis Foundation. Evidence-Based Guidelines for management of infants with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2009;155:S73-93.
- Gibson L, Cooke R. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine iontophoresis. *Pediatrics* 1959;23:549-63.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Sweat Testing: Sample Collection and Quantitative Chloride Analysis; Approved guideline-Third Edition*. CLSI document C34- A3. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA; 2009.
- LeGrys VA. Sweat testing for the diagnosis of cystic fibrosis: practical considerations. *J Pediatr* 1996;129:892-7.
- Farrell P, Rosenstein B, White T, Accurso F, et al. Guidelines for Diagnosis of Cystic Fibrosis in Newborns through Older Adults: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Report. *Pediatrics* 2008;153:S4-14.
- Nelson M, Adamski C, Tluczek A. Clinical practices for intermediate sweat test following abnormal cystic fibrosis newborn screens. *J Cystic Fibros* 2011;10:460-65.
- Laguna T, Lin N, Wang Q, Holme B, et al. Comparison of Quantitative Sweat Chloride Methods After Positive Newborn Screen for Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2012;47:736-42.
- The Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium (CFGAC). Disponible en <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr>.
- Clinical and Functional Translation of CFTR (CFTR2). Disponible en <http://www.cftr2.org>.
- Crespo C, Gravina LP, Giugno H, Castaños C, Chertkoff L. Deleciones en el gen CFTR en pacientes fibroquísticos de Argentina. *Neumonología Pediátrica*. Octubre 2012;7(Suplemento 1):S77.
- De Boeck K, Derichs N, Fajac I, de Jonge HR, et al. ECFS Diagnostic Network Working Group; EuroCareCF WP3 Group on CF diagnosis. New clinical diagnostic procedures for cystic fibrosis in Europe. *J Cyst Fibros*. 2011;10(Suppl 2):S53-66.
- Orellano L, Palumbo M, Aisenberg S, Segal E. Comunicación personal. Mutaciones del gen CFTR en pacientes con fibrosis quística de la provincia de Buenos Aires. V Jornadas de Actualizaciones en Clínica Pediátrica y Neonatología. La Plata; 2007. Págs.35-6.
- Oller de Ramírez AM, Ramos MD, Jiménez J, et al. Mutational spectrum of cystic fibrosis patients from Cordoba province and its zone of influence: implications

- of molecular diagnosis in Argentina. *Mol Genet Metab* 2006;87:370-5.
- 21 Oller de Ramírez AM, Ghio A, Melano de Botelli M et al. Fibrosis Quística: Diagnóstico molecular en 93 pacientes argentinos y detección familiar de portadores. Impacto asistencial y proyección a nuevos avances terapéuticos. *Arch Argent Pediatr* 2008;106:310-19.
  - 22 Rowntree RK, Harris A. The Phenotypic Consequences of CFTR Mutations. *Ann Hum Genet* 2003;67:471-85.
  - 23 Visich A, Zielenski J, Castañón C, et al. Complete screening of the CFTR gene in Argentine cystic fibrosis patients. *Clin Genet* 2002;61: 207-13.
  - 24 Bienvenu T, Chertkoff L, Beldjord C, et al. Identification of three novel mutations in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene in Argentinian CF patients. *Hum Mutat* 1996;7:376-77.
  - 25 Kerem B, Rommens J, Buchanan J. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science* 1989;245:1073-80.
  - 26 Rommens J, Iannuzzi M, Kerem B. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science* 1989;245:1059-65.
  - 27 Riordan J, Rommens J, Kerem B. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complimentary DNA. *Science* 1989;245:1066-73.
  - 28 Consortium of the cystic fibrosis Genetic Analysis Consortium. [Acceso: 16/7/2008]. Disponible en: <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr>.
  - 29 Armstrong DS, Grimwood K, Carlin JB, et al. Lower airway inflammation in infant and young children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1197-204.
  - 30 Sly PD, et al. Risk Factors for Bronchiectasis in Children with Cystic Fibrosis. *N Engl J Med* 2013;368:1963-70.
  - 31 Armstrong DS, Grimwood K, Carlin JB, et al. Bronchoalveolar lavage or oropharyngeal cultures to identify low respiratory pathogens in infants with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1996;21:267-75.
  - 32 Elkins M, Robinson M, Rose B. A controlled trial of long term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2006;354:229-40.
  - 33 Ramsey B, Pepe M, Quau J. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1999;340:23-30.
  - 34 Equi A, Balfour-Lynn IM, Bush A, Rosenthal M. Long term azithromycin in children with cystic fibrosis: a randomized, placebo-controlled cross-over study. *Lancet* 2002;360:978-84.
  - 35 Ryan G, Singh M, Dwan K. Inhaled antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 3. Art. No.: CD001021. DOI:10.1002/14651858.CD001021.pub2.
  - 36 Plummer A, Wildman M. Duration of intravenous antibiotic therapy in people with cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 5. Art. No.: CD006682. DOI: 10.1002/14651858.CD006682.pub4.
  - 37 Ramsey B, Astley S, Aitken M. Efficacy and safety of short administration of aerosolized recombinant human deoxyribonuclease in patients with cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:145-51.
  - 38 Frederiksen B, Koch C, Hoiby N. Antibiotic treatment of initial colonization with *Pseudomonas aeruginosa* postpones chronic infection and prevents deterioration of pulmonary function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1997;23:330-5.
  - 39 Ramsey BW, Farell PM, Pencharz P, et al. Nutritional assessment and management in cystic fibrosis: a consensus report. The consensus committee. *Am J Clin Nutr* 1992;55:108-16.
  - 40 Saiman L, Siegel J, Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference on Infection Control Participants. Infection control recommendations for patients with cystic fibrosis: microbiology, important pathogens, and infection control practices to prevent patient-to-patient transmission. *Am J Infect Contr* 2003;(suppl 3):51-62.
  - 41 Flume P, Mogayzel P, Robinson K, et al. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines. Pulmonary Complications: Hemoptysis and Pneumothorax. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182: 296-306.
  - 42 Flume P, Mogayzel P, Robinson K, et al. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines. Treatment of Pulmonary Exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:802-8.
  - 43 Flume P, O'Sullivan B, Robinson K, et al. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines. Chronic Medications for Maintenance of Lung Health. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176: 957-69.
  - 44 Mogayzel P, Naureckas E, Robinson K et al. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines. Chronic Medications for Maintenance of Lung Health. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:680-89.
  - 45 Kerem E, Conway S, Elborn S, et al. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros* 2005;4:7-26.
  - 46 Doring G, Flume P, Heijerman H et al. Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: Current and future strategies. *J Cyst Fibros* 2012;11:461-79.