

2024

# PROTOCOLO FIBROSIS QUÍSTICA AMBULATORIO



Versión 1

## Contenido

<b>Equipo Elaborador del Protocolo</b> .....	4
<b>Metodología</b> .....	5
Metodología de búsqueda de evidencia .....	5
Metodología del proceso de elaboración del protocolo .....	5
<b>Glosario</b> .....	6
<b>Introducción</b> .....	8
<b>Objetivos</b> .....	9
Objetivo General .....	9
Objetivos Específicos .....	9
<b>Alcance</b> .....	9
<b>Diagnóstico</b> .....	9
Asistencia Ambulatoria .....	14
Equipo multidisciplinario .....	14
Enfermería .....	15
Fisioterapia .....	15
Nutrición .....	15
Psicología .....	15
<b>Funcionamiento del Servicio</b> .....	16
Revisión anual .....	17
Transición de la atención pediátrica a la de adultos .....	19
<b>Tratamiento Compromiso Respiratorio</b> .....	20
Introducción .....	20
Fisioterapia Respiratoria .....	20
DNasa .....	20
Solución salina hipertónica (SSH) .....	22
Azitromicina a largo plazo .....	22
CFTR Moduladores .....	23
Tratamiento de las infecciones respiratorias .....	23
Staphylococcus aureus meticilino sensible (SAMS) .....	23
Staphylococcus aureus meticilino resistente (SAMR) .....	24
Haemophilus influenzae .....	25
Pseudomonas aeruginosa .....	26
Burkholderia cepacia .....	26
Stenotrophomonas maltophilia .....	27
Achromobacter xylosoxidans .....	27
Oxigenoterapia .....	27

Ventilación mecánica no invasiva (VNI).....	28
<b>Cuidados Gastrointestinales y Nutrición</b> .....	28
Nutrición.....	29
Valoración Nutricional .....	29
Enfermedad digestiva en fibrosis quística .....	29
Manifestaciones pancreáticas.....	31
Íleo meconial .....	33
Síndrome de obstrucción intestinal distal (SOID, DIOS) .....	33
Estreñimiento.....	34
Prolapso rectal.....	35
Enfermedad hepática (EHRFQ).....	35
Reflujo Gastroesofágico (RGE).....	37
<b>Otras Complicaciones de la FQ</b> .....	37
Diabetes asociada a la Fibrosis Quística.....	37
Sinusitis.....	38
Fertilidad .....	39
<b>Evaluación para Trasplante</b> .....	39
<b>Cuidados Paliativos</b> .....	41
<b>Bibliografía</b> .....	42
<b>Flujograma</b> .....	44
<b>Modificaciones</b> .....	45
<b>Firmas</b> .....	45

## **Equipo Elaborador del Protocolo**

Arriola, Alejandra (Médico Gastroenteróloga)  
Castro, Mariana (Lic. en Nutrición)  
Fernández, María Laura (Lic. en Nutrición)  
Ferro, Leticia (Lic. en Enfermería)  
Silva, Monica (auxiliar de Enfermería)  
González, Omar (Lic. en Fisioterapia)  
Gueçaimburu, María del Rosario (Médico Genetista Pediatra)  
Guillen, Silvia (Lic. en Fisioterapia)  
Kegel, Silvia (Química Farmacéutica)  
Marrero, Ana (Médico Internista)  
Murillo, Daniel (Médico Neumólogo)  
Pérez, Carmen (Lic. en Psicología)  
Pinchak, María Catalina (Médico Neumóloga Pediatra)  
Queijo, Cecilia (Bioquímica Clínica)  
Rey, María Alejandra (Médico Neumóloga, Internista)  
Saulis, Ana (Lic. En Enfermería)  
Serenó, Violeta (Pediatra Gastroenteróloga)  
Licio, Alfonso (Médico Gastroenterólogo)

Todos los participantes del presente protocolo se han capacitado en diagnóstico y tratamiento de Fibrosis Quística.

Declaramos no recibir ningún tipo de financiamiento, ni tener conflicto de intereses con relación al presente trabajo.

### **ACTUALIZACIÓN**

Este protocolo fue confeccionado y publicado en el año 2024.  
Las actualizaciones se realizarán cada 2 años.

## Metodología

### Metodología de búsqueda de evidencia

Para la elaboración del protocolo se tomó como referencia principal la Guía Clínica para el Cuidado de Niños con Fibrosis Quística del Royal Brompton Hospital publicada en 2023, con la correspondiente autorización expresa del editor Dr. Ian Balfour-Lynn. (Consultant in Paediatric Respiratory Medicine Royal Brompton Hospital). La elección de esta guía se basó en que toma en cuenta las pautas actuales establecidas por el Royal College of Physicians, el Royal College of Paediatrics & Child Health (anteriormente British Pediatric Association), CF Trust, British Thoracic Society y las especificaciones de servicio NHSE, y se basan en la evidencia publicada, así como en la amplia experiencia clínica del equipo de trabajo del Royal Brompton Hospital.

Así mismo se revisaron las pautas de la Fundación Americana de FQ (CF Foundation) y de la Sociedad Europea de Fibrosis Quística (ECFS) las cuales se incluyeron en las referencias.

### Metodología del proceso de elaboración del protocolo

Se formaron grupos de interés conformados por el equipo interdisciplinario que redactó cada capítulo y/o anexos realizando una revisión bibliográfica sobre la temática. Se conformaron equipos de profesionales involucrados en la asistencia directa encargados del análisis de las publicaciones con evidencia científica de los últimos 5 años.

Las recomendaciones de este protocolo se basan en la mejor evidencia disponible de la literatura publicada. Al formular las recomendaciones terapéuticas se tuvieron en cuenta los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos. Los tratamientos incorporados a el presente protocolo fueron aprobados por al menos una agencia reguladora de importancia.

## Glosario

AMPc: Adenosin Monofosfato cíclico  
ABPA: Aspergilosis Bronco Pulmonar  
ADN: Ácido desoxirribonucleico  
ADNasa: Enzima endonucleasa  
AINE: Antiinflamatorios no esteroideos  
Alb: Albumina  
ALT: Alanina aminotransferasa  
AST: Aminotranferasa  
BAL: Lavado Bronco Alveolar  
BPS: Banco de Previsión Social  
BiPAP: Sistema de presión positiva  
BIRD: Nombre comercial de un respirador  
CFTR: Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística)  
CRMS: Síndrome Metabólico Asociado a CFTR (término usado en USA)  
CVF: Capacidad vital Forzada  
CdV: Calidad de Vida  
CF Foundation: Fundación Americana de FQ  
CRENADECER: Centro de Referencia Nacional en Defectos Congénitos y Enfermedades Raras  
CFRD/DRFQ: Diabetes relacionada a la Fibrosis Quística  
CRMS y CFSPID: Pesquisa positiva para Fibrosis Quística, Diagnóstico no concluyente (CFSPID: Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis)  
CO2: Dióxido de Carbono  
DEXA: Dexametasona  
DIOS/SOID: Síndrome de obstrucción intestinal  
EHRFQ: Enfermedad Hepática relacionada a la Fibrosis Quística.  
ECFS: Sociedad Europea de Fibrosis Quística  
ETI: Enfermedad Tipo Influenza  
ExP: Expectoración  
FNR: Fondo Nacional de Recursos  
FQ: Fibrosis Quística  
GGT: Gamma glutamil tranferasa  
GOT: Transaminasa glutámico oxalacética  
GPT: Transaminasa Glutámico pirúvica  
IP: Insuficiencia pancreática  
IMC: Índice Masa Corporal  
ICAP: Anticuerpo específico de aspergillus  
ICSI: Inyección intracitoplasmática de espermatozoides  
INR: Índices de coagulabilidad  
IPPB: Ventilador a presión positive intermitente  
LCI: Lung clearance index (índice de aclaramiento pulmonar)  
MNT/NTM: Micobacterias no Tuberculosas  
O2: Oxígeno  
PEP: Presión espiratoria positiva  
PT: Proteína en sangre  
PTOG: Prueba de tolerancia a la glucosa  
RAST: Anticuerpo específico de aspergillus

Rx Tx: Radiografía de tórax  
SBO: Síndrome bronco obstructivo  
SOID (DIOS sigla en inglés): Síndrome de Obstrucción intestinal  
SAMS: Staphylococcus aureus meticilino sensible  
SAMRS/SAMR: Staphylococcus aureus meticilino resistente  
PNPNL: Programa Nacional de Pesquisa Neonatal y del Lactante  
SpO2: Saturación de oxígeno  
SSH: Suero salino hipertónico  
TIR: Tripsinógeno inmunorreactivo  
UI: Unidad de Internación  
UDCA Acido ursodeoxicólico  
VEF 1: Volumen espiratorio forzado en el 1er segundo  
VNI: Ventilación no invasiva  
VES: Velocidad de eritrosedimentación  
VI: Vía Intravenosa  
VO: Vía oral

## Introducción

La Fibrosis quística (FQ) es una enfermedad crónica y progresiva, de origen genético, de herencia autosómica recesiva, causada por mutaciones en el gen CFTR (de la traducción del inglés de cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), que codifica para la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (pCFTR), la cual se localiza en el brazo largo del cromosoma 7. La pCFTR actúa como un canal de cloro dependiente de Adenosin Monofosfato cíclico (AMPc) y se ubica en la membrana apical de las células epiteliales de las vías respiratorias, glándulas sudoríparas, tubo digestivo, hígado y vías biliares y aparato reproductor masculino, entre otros órganos y sistemas. Su disfunción conduce a un transporte alterado de cloro, sodio, bicarbonato y agua, que da lugar a secreciones viscosas y espesas en el sistema respiratorio, pérdida de función pancreática exocrina, alteración en la absorción intestinal, disfunción reproductiva y concentración elevada de cloro en el sudor, entre otras manifestaciones.

Desde junio de 2010, la FQ es una de las enfermedades raras que está incluida en la detección del Programa Nacional de Pesquisa Neonatal y del Lactante (PNPNL) en Uruguay.

En el CRENADECER (Centro de Referencia Nacional en Defectos Congénitos y Enfermedades Raras) el Equipo de Referencia de FQ tiene bajo su cuidado, aproximadamente, 100 niños (de 1 mes a 18 años) y 100 pacientes adultos (de 18 a 70 años con un promedio de edad de 30 años), siendo el 50% de los adultos atendidos menores de 27 años. Se desconoce la edad exacta de sobrevida, pero contamos con un número creciente de pacientes mayores de 18 años, siendo actualmente el 50 % del total de pacientes.

La manifestación más frecuente de la enfermedad es la insuficiencia pancreática (IP) exocrina, que se produce aproximadamente en el 85-90% de los casos, pero es la enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave la primera causa de morbilidad en las personas con FQ (pc FQ).

Los tratamientos disponibles para la FQ se pueden clasificar en dos grupos, terapias para los síntomas, complicaciones y comorbilidades de la enfermedad (antibióticos, mucolíticos, terapia de reemplazo de enzimas pancreáticas, suplementos nutricionales y fisioterapia respiratoria, entre otros) y fármacos moduladores de la pCFTR cuyo objetivo es corregir la causa latente de la FQ., no incluidos en el Formulario de Medicamentos en Uruguay. La administración del tratamiento permite mantener y mejorar la Funcionalidad Pulmonar (FP), reducir el riesgo de infección bronquial, mejorar el estado nutricional, disminuir las exacerbaciones pulmonares (ExP) y mejorar la Calidad de Vida (CdV); y con ello aumentar la supervivencia de las pacientes que viven con FQ

Este protocolo contiene los principales lineamientos para el diagnóstico y tratamiento y seguimiento de la fibrosis quística. Su primera versión se publicó en el año 2014; posteriormente se actualizaron distintos aspectos de la enfermedad en 2018 y en el presente se incorpora información relevante según niveles de evidencia publicada en los últimos años.

## Objetivos

### Objetivo General

- El objetivo de este protocolo es generar recomendaciones y herramientas que puedan ser aplicadas en la atención sanitaria a pacientes portadores de FQ de forma de lograr su adecuada asistencia.

### Objetivos Específicos

- Mejorar la efectividad, seguridad y calidad de atención médica de la FQ, contribuyendo a la disminución de su morbimortalidad.
- Brindar una herramienta válida para la evaluación del proceso de asistencia al paciente portador de FQ.
- Poner a disposición de los técnicos en salud las recomendaciones basadas en la evidencia en cuanto al diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la FQ con el fin de estandarizar las acciones nacionales para la atención adecuada de esta patología.

## Alcance

Este protocolo está dirigido a todos los profesionales de la salud involucrados en el tratamiento de pacientes portadores de FQ.

## Diagnóstico

Desde junio del 2010, se ha implantado el cribado neonatal de la FQ en todo el país, por lo cual, la mayoría de los nuevos diagnósticos se realizan a través de esta ruta. Sin embargo, existen casos en los cuales sigue siendo muy importante utilizar las herramientas clásicas para el diagnóstico como aquellas personas que no fueran diagnosticadas por la pesquisa y adultos con síntomas o manifestaciones leves de la enfermedad.

El diagnóstico de FQ se basa en los signos y síntomas clínicos compatibles con la enfermedad y la evidencia objetiva de la disfunción del regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística.

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.
- Hermano/a con FQ.
- Pesquisa neonatal positiva.

Se confirma la patología con:

- Resultado positivo de la prueba del sudor en al menos 2 ocasiones.
- Presencia de 2 mutaciones del CFTR causantes de FQ.
- Demostración de diferencia de potencial nasal transepitelial anormal.

**Se sugiere realizar el siguiente algoritmo de estudio:**

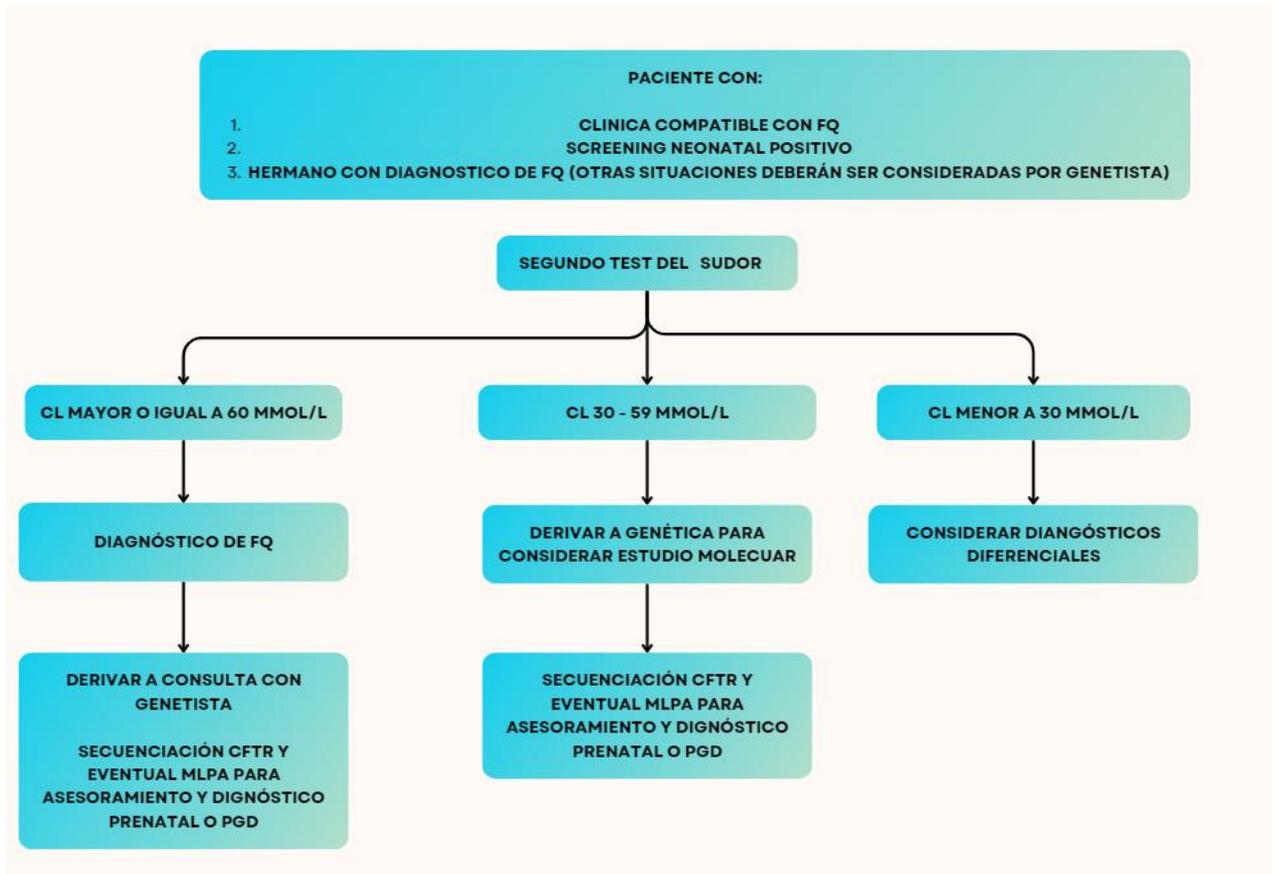
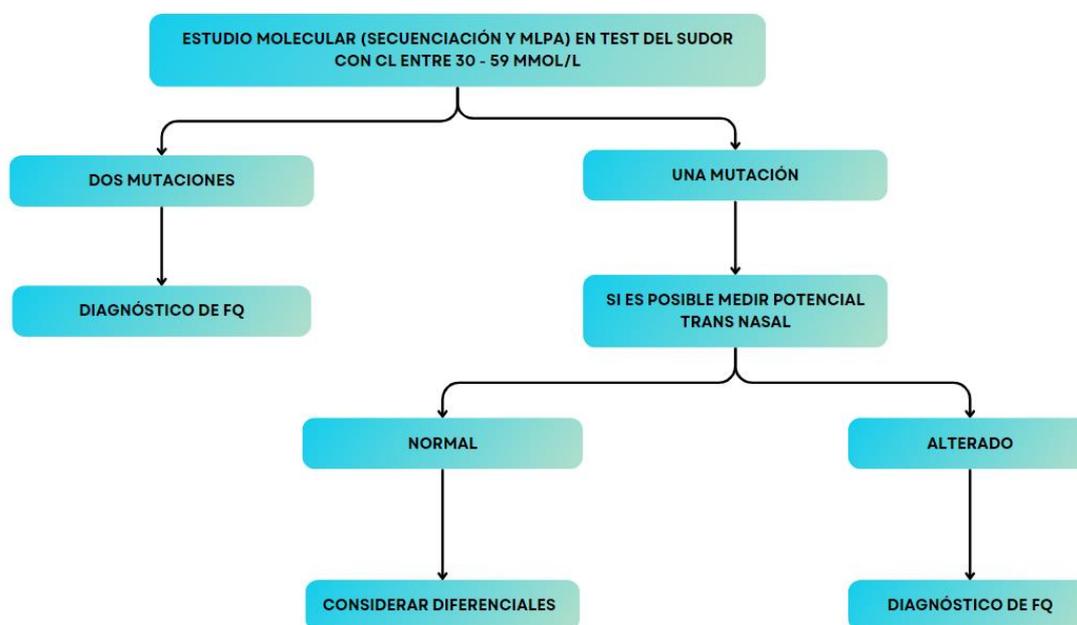


Tabla 1: Valores de referencia e interpretación del test del sudor

VALORES	RESULTADO	CONDUCTA
Cloro < 30 mEq/L	Normal	Descarta el diagnóstico. Ante sospecha clínica debe ser evaluado por especialista.
Cloro 30-59 mEq/L	Limítrofe	Repetir el test. En caso de sospecha clínica, debe ser visto por especialista quien seguirá pasos diagnósticos
Cloro ≥ 60 mEq/L	Positivo	El test debe repetirse para certificar el diagnóstico



La prueba de sudor confirma la enfermedad cuando un paciente con síntomas compatibles, pesquisa neonatal positiva o historia familiar de FQ demuestra una concentración de cloruro igual o superior a 60 mmol/l (FQ confirmada). Es probable el diagnóstico de FQ si los valores se encuentran en los límites intermedios de cloruros (cloruros: de 30 a 59 mmol/l) y es improbable tener FQ en el rango normal (cloruros por debajo de 30 mmol/l).

En un bajo número de individuos, el diagnóstico no puede ser confirmado ni descartado con certeza mediante la prueba de sudor, ya que los resultados se encuentran en un rango intermedio de disfunción del canal de CFTR.

Tabla 2: Manifestaciones de la Fibrosis quística

<b>Posibles manifestaciones de la FQ</b>	
I.	Neumonía a repetición (2 o más anuales)
II.	SBO refractario a tratamiento o persistente
III.	Tos crónica de causa no precisada
IV.	Diarrea crónica, esteatorrea (deposición aceitosa)
V.	Desnutrición crónica
VI.	Compromiso nutricional en el lactante (falta de progreso de peso)
VII.	Tríada: anemia, edema e hipoproteïnemia.
VIII.	Deshidratación (hiponatémica con alcalosis metabólica hipoclorémica)
IX.	Íleo meconial
X.	Prolapso rectal
XI.	Ictericia neonatal prolongada
XII.	Obstrucción intestinal distal
XIII.	Hepatomegalia y/o enfermedad hepática inexplicada
XIV.	Pancreatitis
XV.	Esterilidad masculina
XVI.	Hermano con diagnóstico de FQ
XVII.	Hermano fallecido por causa respiratoria

Tabla 3: Otros hallazgos que sugieren FQ

<b>Otros hallazgos que sugieren FQ</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Imágenes radiológicas intersticiales o retículo-nodulares persistentes o crónicas</li> <li>• Bronquiectasias</li> <li>• Hipocratismo digital</li> <li>• Presencia de Pseudomona aeruginosa a cualquier edad.</li> <li>• Poliposis nasal</li> </ul>

Si bien anteriormente para confirmar el diagnóstico alcanzaba con el test del sudor, en la actualidad es muy importante la identificación de las mutaciones o variantes genéticas, dado que la identificación de las mismas permite elegir la mejor terapia específica para la variante encontrada.

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:

**Fibrosis quística:** Se diagnostica cuando un individuo tiene presentación clínica de la enfermedad y evidencia de disfunción de CFTR.

**Fibrosis Quística Atípica:** usualmente tienen una mutación severa y otra menos frecuente, o repetición de trinucleótidos en el otro gen. Es una forma leve de FQ, pueden tener disfunción en un solo órgano, las manifestaciones clínicas pueden variar en el tiempo y el test del sudor puede o no estar alterado

**Trastorno Relacionados al CFTR:** entidad clínica monosintomática asociada con disfunción CFTR que no cumple con los criterios de diagnóstico para FQ.

**Fibrosis Quística No Clásica:** enfermedad similar a FQ en por lo menos un sistema de órganos y falla en detectar las 2 mutaciones.

**Síndrome Metabólico Asociado a CFTR (CRMS)** (término usado en Estados Unidos): lactantes con niveles elevados de TIR (tripsinógeno inmunorreactivo) pero con test de sudor y estudio genético no concluyentes.

Este término debe ser usado para un niño asintomático y con hipertripsinogenemia, en 2 situaciones:

- Con cloro entre 30-59 mmol/l en menores de 6 meses o 40-59 mmol/l en mayores de 6 meses en al menos 2 ocasiones con 0 o 1 mutación positiva.
- Concentración de cloro menor a 30 mmol/l en menores de 6 meses y menores de 40 mmol /l a partir de los 6 meses con 2 mutaciones del CFTR en trans, en que no más de una se conoce por ser causante de enfermedad.

Aunque claramente no se trata de una enfermedad metabólica, y esta definición no fue aceptada en Europa, el objetivo de esta denominación es lograr introducirla en la clasificación internacional de enfermedades.

**Pesquisa positiva para Fibrosis Quística, Diagnóstico no concluyente (CFSPID: Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis):** término utilizado en Europa para los casos de lactantes con test de sudor normal (< 30 mmol/l) y 2 mutaciones CFTR, por lo menos una de ellas con consecuencias fenotípicas inciertas, o con test de sudor en rango intermedio con hallazgo de una o ninguna mutación del CFTR.

Los términos CRMS y CFSPID son intercambiables y ha habido un esfuerzo internacional para armonizar la designación de CRMS / CFSPID.

**Fibrosis Quística de diagnóstico tardío:** son los pacientes que inicialmente tenían valores intermedios en el test del sudor y que posteriormente cumplen criterios diagnósticos de FQ. Debido a la existencia de estos casos se debe destacar la importancia del seguimiento de los niños con valores intermedios por tiempo no determinado.

## Asistencia Ambulatoria

La complejidad de la fibrosis quística y las peculiaridades de su tratamiento hacen necesaria la existencia de centros de tratamiento especializados. Existe evidencia de que el tratamiento en centros de referencia especializados, que cuentan con un equipo multidisciplinario, se traduce en mejores resultados clínicos, con impacto en el pronóstico.

Los centros de referencia deben contar con una estructura que satisfaga las necesidades relacionadas con el diagnóstico, seguimiento y tratamiento.

### *Tareas del Centro de Referencia:*

- Planificar la atención del paciente (incluida la atención ambulatoria y hospitalaria), teniendo en cuenta el riesgo de infección cruzada.
- Mantener registros locales y nacionales de pacientes que incluyan información sobre su condición clínica, tratamiento, práctica de auditoría y resultados.

Los centros de referencia deben contar con equipos y recursos multidisciplinarios para que puedan brindar diagnósticos precisos y una atención integral a los pacientes con fibrosis quística. Deben ser capaces de tratar todas las complicaciones de la FQ o derivar al tratamiento y deben trabajar en conjunto con las instalaciones más cercanas al lugar de residencia de los pacientes.

Los pacientes deben tener acceso las 24 horas del día al centro o a las instalaciones de emergencia afiliadas al centro.

El centro de referencia debe estar comprometido con la participación activa en la investigación clínica y transnacional, lo que permite la participación de los pacientes en los ensayos clínicos. Los diversos miembros del equipo multidisciplinario deben desempeñar un papel activo en la investigación y la educación. Su trabajo contribuye a aumentar y difundir el conocimiento especializado, que juega un papel importante en la mejora de la calidad de la atención.

Dado que estamos frente a un modelo de cuidados compartidos (Equipo de FQ y prestador de Salud del paciente), los especialistas en FQ deben estar en comunicación con los médicos de cabecera y proporcionar información oportuna para que puedan ayudar a las personas con dicha patología.

## Equipo multidisciplinario

El equipo mínimo multidisciplinario para el tratamiento de pacientes con FQ debe integrado por las siguientes especialidades: neumología, gastroenterología, fisioterapia, licenciados en nutrición, licenciados y auxiliares en enfermería, licenciados en psicología y en trabajo social.

El equipo multidisciplinario especializado en FQ trabaja en forma interdisciplinaria.

## **Roles de los integrantes del Equipo interdisciplinar:**

### Enfermería

- Coordinar la atención y facilitar la comunicación entre otros miembros del equipo
- Actuar como defensores de las personas con FQ y sus familiares o cuidadores (según corresponda)
- Apoyo durante y después del diagnóstico y al iniciar el tratamiento
- Recibir comunicaciones y clasificación de las consultas
- Formularios para medicación
- Registro de pacientes

### Fisioterapia

- Evaluar y asesorar a las personas con FQ en la clínica y en el ingreso hospitalario.
- La evaluación y el asesoramiento incluyen técnicas de drenaje, uso de nebulizador, trastornos musculoesqueléticos, actividad física, rehabilitación.
- 

### Nutrición

- Evaluar y asesorar a las personas con FQ sobre todos los aspectos de la nutrición tanto en las visitas a la clínica para pacientes ambulatorios como durante la hospitalización.

### Psicología

- Evaluar y asesorar a las personas con FQ y sus familiares o cuidadores (según corresponda) en las visitas a la clínica para pacientes ambulatorios y, si es necesario, en otras citas para pacientes ambulatorios, y durante las hospitalizaciones.

## Funcionamiento del Servicio

Los pacientes con diagnóstico confirmado por la pesquisa son derivados directamente al equipo pediátrico de FQ, a través del Equipo de Recepción. Los pacientes con diagnóstico dudoso, son estudiados en el equipo y cuando se confirma que son portadores de FQ, ingresan al mismo.

Actualmente la mayor cantidad de ingresos proviene del Programa Nacional de Pesquisa Neonatal, quienes, frente a una pesquisa positiva, deben derivar al paciente al Equipo de FQ de niños quienes serán los encargados de continuar su valoración y diagnóstico. Aunque también hay derivados de su prestador de salud.

El seguimiento se realiza según la edad y manteniendo medidas de control de infecciones cruzadas. Los pacientes son seguidos por el equipo de pediatría hasta los 14 años y luego continúan su seguimiento con el equipo de FQ pediátrico y el equipo de FQ adultos, hasta completar la transición de un equipo al otro. Es decir, que los pacientes permanecen bajo el cuidado del equipo pediátrico hasta que se los atiende por primera vez en la clínica para adultos.

Se realizan controles rutinarios acorde a la edad y clínica del paciente, y un control anual integral, según la siguiente tabla.

Tabla 4: Controles rutinarios

Edad	Frecuencia
1 a 12 meses	Cada 4 semanas
1 a 5 años	Cada 6 a 8 semanas
Más de 5 años	Cada 8 a 12 semanas
Adultos	Cada 1 a 3 meses

Para evitar la infección cruzada, hay días asignados para asistir a los pacientes basados en su bacteriología.

*Especialidades que participan de la consulta:*

**Neumología:** asumirá el papel principal si hay que tomar decisiones clínicas difíciles. Firmarán las cartas del Centro y redactarán los informes anuales de revisión.

**Gastroenterología:** evaluación exhaustiva de los síntomas gastrointestinales del paciente con FQ. Prescripción de enzimas pancreáticas, medicamentos para tratar la obstrucción intestinal, manejo de la nutrición enteral o parenteral en casos de malnutrición severa y control de la enfermedad hepática asociada a la FQ.

**Enfermería (Licenciados y Auxiliares de enfermería):** medir peso/talla, saturación de oxígeno por pulsioximetría, presión arterial (en caso de tratamiento con moduladores). Exámenes paraclínicos realizados. Y controles solicitados.

Evaluar a todos los pacientes y proporcionar información general y apoyo (educación).

**Neumocardiología (espirometría):** es imprescindible contar con una valoración funcional realizada el día de la consulta, dado que la misma es fundamental para la toma de decisiones.

**Fisioterapia con experiencia en pacientes con dificultades respiratorias:** todos los pacientes deben ser vistos por un fisioterapeuta para revisar las técnicas de depuración, ejercicio, terapia de inhalación, postura y continencia; y obtener esputo o muestras de esputo inducido.

**Nutrición:** todos los pacientes con insuficiencia pancreática deben ser evaluados. Si bien los pacientes con suficiencia pancreática son vistos rutinariamente en la revisión anual, pueden ser vistos en otras oportunidades si es necesario.

**Psicología clínica:** están disponibles para revisiones anuales y frente a solicitudes de médico tratante, paciente o padres.

Otros especialistas que, si bien no forman parte del equipo, colaboran en la atención integral y pueden ser necesarios consultar para situaciones particulares:

- Otorrinolaringología
- Endocrinología
- Microbiología Clínica
- Psiquiatría
- Genética
- Cuidados paliativos
- Urología
- Ginecología
- Cirugía de Tórax
- Trabajo Social

## Revisión anual

Todos los pacientes son vistos anualmente para una revisión clínica completa del progreso durante el último año y para investigaciones de vigilancia.

Se solicitarán los estudios de control anual o bianual y, con los resultados disponibles, se acordará un plan de acción.

En el control debe constar:

- Formulario de registro de FQ. Esto incluirá la cantidad de antibióticos por vía intravenosa e inhalada, los síntomas habituales y la microbiología.
- Evaluación nutricional.
- Revisión fisioterapéutica de las técnicas de depuración de las vías respiratorias, ejercicio y regímenes de medicación inhalada.

- Estado de los nebulizadores y pipetas (deben llevarse para un servicio anual).
- Se completarán los cuestionarios de calidad de vida.

#### Estudios paraclínicos:

- *Función pulmonar completa*: para niños mayores de 6 años. Podrán requerir estudios de esfuerzo y volúmenes pulmonares cuando sea necesario.
- *Evaluación microbiológica de las secreciones bronquiales*: con este estudio se busca de agentes patógenos bacterianos, debe realizarse en cada consulta.
- *Radiografía de tórax*: se registran los cambios y las diferencias con respecto al año anterior, puede ser sustituida por la tomografía.
- *Tomografía axial computada de tórax (TAC)*: frecuentemente existe una discordancia entre las alteraciones estructurales (anatómicas) y la función respiratoria, que se halla dentro de parámetros normales. La TAC de tórax es un método sensible para evaluar el grado de afectación; se indicará cuando existan dudas respecto a la evolución y exista discordancia clínico-funcional. Debe ser de alta resolución y no debería realizarse antes de los 4 años de edad; se recomienda repetirla no antes de los 2 años o según criterio médico.
- *Ecografía de hígado y bazo*: se realiza como screening en todos los niños de 5 años o más y luego se repite cada dos años. A su vez, debe realizarse en cualquier otra persona con un hígado / bazo palpable o una prueba de función hepática significativamente anormal (2 veces el límite superior de lo normal). Si el ultrasonido es anormal o si existen otras anomalías hepáticas (hepatoesplenomegalia, resultados en sangre), se repetirá anualmente.
- *Elastografía hepática*: cuando sea necesario.
- *Dosificación del test de Elastasa en materia fecal*: es la prueba más efectiva para confirmar el diagnóstico de insuficiencia pancreática. Esta prueba no se ve afectada si los niños están recibiendo enzimas. Se realiza anualmente a los pacientes con suficiencia pancreática.
- *La densitometría ósea (exploración DEXA)*: se mide a los 10 y a los 15 años de edad y posteriormente cada 5 años.
- *Curva de glicemia*: en mayores de 12 como un procedimiento de detección para la diabetes relacionada con la FQ, estando indicada además en los pacientes que se considera que tienen un mayor riesgo o cuando existe una preocupación clínica por la CFRD.
- *Cultivo de secreciones o exudados faríngeo y esputo*: solo para MNT.
- *Estudios de sangre anuales*:

- ✓ Hemograma con eosinofilia
- ✓ Estudios de coagulación
- ✓ Electrolitos y creatinina
- ✓ Proteína C-reactiva
- ✓ Calcio, magnesio y fosfato
- ✓ Pruebas de función hepática (GOT-GPT-FALC y GGT)
- ✓ Glucosa aleatoria y Hb glicosilada.}
- ✓ Prueba de tolerancia oral a la glucosa
- ✓ Vitaminas A, D y E
- ✓ Ferritina sérica
- ✓ IgE total
- ✓ Aspergillus RAST (IgE específica)
- ✓ Aspergillus IgG (ICAP)

#### Informe de revisión anual

El equipo tratante realizará un informe de la revisión anual que incluya estado del paciente, resultados de la función pulmonar siempre en litros y porcentaje y los resultados de exámenes de sangre.

#### Registro uruguayo de Fibrosis Quística

Todos los datos de revisión anual se ingresan en la Base de Datos del CRENADECER y en un registro específico para Fibrosis Quística Nacional.

#### Transición de la atención pediátrica a la de adultos

La transición de la atención pediátrica a la de adultos se discute con todos los pacientes y sus familias desde el diagnóstico y en cada revisión anual. Una discusión más detallada se lleva a cabo a partir de los 14 años.

Se realiza una instancia en que integrantes del equipo de adultos concurren a la consulta pediátrica para conocimiento de todas las partes. Ésta es una oportunidad para conocer al equipo de adultos y hacer cualquier pregunta antes de asistir a la policlínica de adultos. Siempre existe la oportunidad de tener una segunda visita previa a la transición si es necesario.

Cambiarán su lugar de atención en algún momento después de cumplir los 15 años, dependiendo de las circunstancias individuales y familiares, en lo posible a posteriori de la revisión anual. Los pacientes permanecen bajo el cuidado del equipo pediátrico hasta que se los atiende por primera vez en la clínica para adultos.

## Tratamiento Compromiso Respiratorio

### Introducción

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

Para ello es necesario:

- Cumplir con los controles periódicos.
- Lograr el reconocimiento y el tratamiento precoz de las exacerbaciones.
- Mantener una nutrición adecuada.
- Desarrollar mecanismos de adaptación.
- Establecer hábitos de salud positivos (deportes, actividades sociales, escolaridad, control ambiental, etc.).
- Obtener adecuada accesibilidad y adherencia al tratamiento, especialmente a la kinesioterapia del aparato respiratorio.

El grado de afectación del aparato respiratorio está determinado por las infecciones recurrentes asociadas a la inflamación pulmonar.

Una vez instalada la infección, se produce un proceso de retroalimentación: infección, inflamación, destrucción tisular.

### Fisioterapia Respiratoria

La Fisioterapia Respiratoria (FR) es parte fundamental de los cuidados respiratorio del paciente con FQ. La cronicidad de los síntomas obliga a la FR a ser aplicada ininterrumpidamente desde el diagnóstico de la enfermedad. Por esta razón, el fisioterapeuta especializado enseña las técnicas en un principio a la familia, y más tarde al propio paciente. La respuesta inflamatoria y la infección crónica provocan un daño irreversible en el tejido pulmonar exigiendo a la FR un rol proactivo que previene o al menos retarda la progresión del deterioro, incluso si el niño está asintomático.

Actualmente la FR en FQ posee una visión más amplia, involucra al individuo en una perspectiva más global y a largo plazo. Es importante señalar que el hábito que la familia promueve en el niño será fundamental para su comportamiento futuro, en relación con una correcta adherencia al tratamiento.

### DNasa

La DNasa es una enzima sintética que escinde el ADN derivado de los neutrófilos en el esputo para reducir la viscosidad y, por lo tanto, en teoría para ayudar a la eliminación del esputo. Los estudios demuestran una mejora general del 5-8% en el FEV1, pero esto enmascara un amplio rango de respuesta desde el deterioro hasta una mejoría marcada

(más del 20%). Una respuesta positiva también puede ser la estabilidad de la función pulmonar, es decir, que no disminuya.

#### Indicaciones:

En todos los casos, la indicación de iniciar ADNasa debe ser una decisión del área de neumología.

Se considera iniciar este tratamiento en todos los pacientes que alcanzan los 6 años, independientemente de su función pulmonar (según las recomendaciones de la Sociedad Europea de FQ). Nuestra intención es que sea poco común que un niño de 6 años o más no esté en tratamiento.

Con la autorización de los moduladores y el beneficio probable que esto tendrá en el tratamiento de la FQ a nivel celular, la necesidad de dornasa alfa para reducir la viscosidad del esputo y ayudar a eliminar el esputo en todos los pacientes ya no es tan clara.

En niños menores de 6 años, se indica en crecimientos recurrentes de bacterias, función pulmonar deficiente y en los niños que no pueden recibir un modulador CFTR.

Se recomienda enfáticamente el uso de dornasa alfa en cualquier niño cuyo FEV1 sea <85% o niños que no expectoran, pero tienen síntomas como tos persistente, cambios radiológicos persistentes o recurrentes. También se utiliza durante los ingresos para facilitar la fisioterapia.

Una revisión Cochrane de 2016 no mostró una superioridad de la función pulmonar de la ADNasa en comparación con la solución salina hipertónica en 3 ensayos. Si fue superior en uno, aunque la tolerancia de la ADNasa es superior.

En la mayoría de los casos se administra al menos 30 minutos antes de la fisioterapia. La revisión de Cochrane establece que la RhDNasa se puede administrar antes o después de la ACT para adaptarse al individuo.

**Dnasa - dosis:** 2.5 mg. Se utiliza con nebulizador compresor y nebulizador apropiados (estándar o más rápido). Inicialmente debe utilizarse DNasa diariamente. No hay evidencia de que aumentar la dosis a 5 mg una vez al día o 2,5 mg dos veces al día brinde un beneficio adicional.

**Valoración de la respuesta al tratamiento:** Se debe usar por lo menos 3 meses, especialmente para los más afectados (FEV1 <40%). Existe una buena correlación entre la respuesta a los 3 meses y la observada después de 12 meses de tratamiento.

**Efectos secundarios:** es una droga extremadamente segura.

No es necesario interrumpir su uso en pacientes con hemoptisis o neumotórax.

## Solución salina hipertónica (SSH)

La SSH es cloruro de sodio en solución a una concentración más alta que la solución salina normal (que es 0.9% 150 mmol/L de sodio). En nuestro país se encuentran disponibles dos concentraciones (3% y 7%), por lo general en el CRENADECER se utiliza al 7% y, si el paciente no lo tolera, se realiza el cambio a la concentración de 3%. Su mecanismo de acción es extraer agua osmóticamente de las vías respiratorias para hidratar la mucosa y ayudar a la eliminación de secreciones.

Por lo general, se utilizan 4 ml al 7% de SSH dos veces al día. En situaciones de exacerbaciones, puede aumentarse la frecuencia de las nebulizaciones.

Por el riesgo de broncoconstricción se administra salbutamol de 2 a 4 inhalaciones de 200 mcg antes de cada dosis. La primera nebulización siempre debe realizarse bajo supervisión.

**Advertencia:** No se recomienda realizar nebulización de antibióticos con SSH.

## Azitromicina a largo plazo

### Indicaciones:

1. Como un antibiótico convencional para el tratamiento de infecciones respiratorias, especialmente si se está considerando Mycoplasma o Chlamydia.
2. Como agente antiinflamatorio a largo plazo, aunque se desconoce su mecanismo de acción.
3. Los estudios muestran una mejoría en el FEV1 (mediana 5,5%) y reducción del uso de antibióticos por vía oral. Se cree que es efectivo en personas con y sin infección crónica por Pseudomonas.
4. Parte del tratamiento de las micobacterias no tuberculosas

**Dosis:** 250 mg una vez al día (<40 kg) o 500 mg una vez al día (≥40 kg) tres veces por semana.

**Evaluación de la respuesta:** el inicio de la acción es lento (al menos 2 meses) y se requiere un mínimo de 4 meses de prueba (preferiblemente 6 meses). Si no hay mejoría luego de 6 meses de tratamiento, debe interrumpirse.

**Efectos secundarios:** anomalías de la función hepática y tinnitus reversible.

Hay algunas inquietudes en la literatura acerca de que la azitromicina actúa como un agente de tratamiento único con Micobacterias no tuberculosas (MNT) que promueve el crecimiento o la resistencia, aunque el examen de datos del registro europeo y los estudios de EE. UU sugieren que no existe un mayor riesgo.

Si bien está descrito el QT largo como efecto adverso, no se realiza un ECG de rutina al comenzar el tratamiento a largo plazo a menos que haya antecedentes familiares de dicha condición.

## CFTR Moduladores

Las terapias moduladoras del CFTR han sido desarrolladas para tratar la FQ en su defecto básico: el mal funcionamiento del canal. Ninguna de estas terapias ha demostrado ser lo suficientemente efectivas como para ser usadas como tratamiento único. Por este motivo, las terapias sintomáticas convencionales (antibióticos, mucolíticos, kinesioterapia, soporte nutricional, entre otras), que permiten a gran cantidad de pacientes llegar a la vida adulta, son de gran importancia y deben continuarse.

Existen dos tipos de terapias moduladoras: los potenciadores y los correctores. Los potenciadores mejoran la apertura del canal de CFTR para incrementar el transporte del cloro cuando la proteína está inserta en la membrana apical (Ivacaftor).

Los correctores actúan mejorando el tráfico intracelular de la proteína desde el retículo endoplásmico hacia la membrana celular. Tres correctores a la fecha tienen licencia en Uruguay: lumacaftor, tezacaftor y elexacaftor. Ninguno de ellos cuenta actualmente con aprobación de cobertura o incorporación por el FNR.

## Tratamiento de las infecciones respiratorias

La evaluación microbiológica de las secreciones bronquiales, en busca de patógenos bacterianos, debe realizarse en cada consulta, con un mínimo de 4 muestras anuales.

La mejor muestra es el esputo. En quienes no expectoran, puede obtenerse un cultivo faríngeo profundo (hisopado de la pared posterior de la faringe que evite 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.

Se considera que la presencia de cualquier microorganismo que se rescate por primera vez en la vía aérea debe ser tratado con antibióticos de acuerdo con las pautas del centro.

Se considerará como infección crónica por cualquier microorganismo cuando más de la mitad de los cultivos sean positivos para ese germen en el último año y se realicen al menos 4 cultivos en ese período.

## Staphylococcus aureus meticilino sensible (SAMS)

### Primer aislamiento

Si el paciente se encuentra:

- En buen estado general: iniciar amoxicilina/ácido clavulánico (por VO) durante 2-4 semanas.

- Clínicamente comprometido: se deben considerar otros agentes infecciosos e iniciar tratamiento con:
  - Cefalotina (por VI) + amikacina (por VI).
  - Meropenem (por VI) + amikacina (por VI) o teicoplanina (por VI) durante 14 días.

### **Aislamientos subsiguientes**

Si el SAMS crece nuevamente:

- Antes de los 6 meses del 1er aislamiento: cefalexina (por VO) durante 2-4 semanas.
- Después de los 6 meses del 1er aislamiento: amoxicilina + ácido clavulánico (por VO) durante 2-4 semanas.
- Crecimientos adicionales dentro de los 6 meses: se deben usar dos antibióticos anti estafilocócicos, como amoxicilina/ácido clavulánico (por VO) + trimetoprima/sulfametoxazol (TMP-SMX) (por VO) o TMP-SMX (por VO) + rifampicina (por VO).

### **Infección crónica**

- Amoxicilina/ácido clavulánico (por VO) + TMP-SMX (por VO) o TMP-SMX (por VO) + rifampicina (por VO).
- Si persiste: vancomicina nebulizada.

### **Staphylococcus aureus meticilino resistente (SAMR)**

Se controlará a los pacientes con cultivos de pliegues cutáneos y nasales cada 3 meses.

En caso de ser positivos para SAMR, se indicarán baños con clorhexidina por 3 días + mupirocina tópica en los pliegues y en la nariz, y se repetirá el procedimiento a la semana de la primera aplicación.

### **Primer aislamiento**

- Paciente en buen estado:
  - Rifampicina (por VO) + TMP-SMX (por VO) durante 3 semanas + baños con clorhexidina al 4 % en días alternos durante 2 semanas y mupirocina al 2 % tópica por 5 días.
  - Se debe considerar minociclina (en los mayores de 12 años).
- Paciente con compromiso clínico:
  - Se deben considerar 2 antibióticos: tigeciclina (por VI) + vancomicina (por VI) o teicoplanina (por VI) durante 14 días.
  - Se debe considerar linezolid (por VO).

### **Aislamientos subsiguientes**

Nuevos crecimientos desde el primer aislamiento, si se producen en el siguiente momento:

- Luego de los 6 meses: se repite como si fuera el 1.er aislamiento.
- Antes de los 6 meses: vancomicina nebulizada por un mes + rifampicina (por VO) y TMP/SMX (por VO).

### **Infección crónica**

La decisión se basa en criterios clínicos. Siempre se debe consultar con alguno de los médicos encargados del seguimiento de pacientes con FQ.

Alternativas: Si el paciente se encuentra estable, se debe intentar la erradicación.

- Fosfomicina-tobramicina inhalada en meses alternos.
- Vancomicina inhalada en meses alternos (fórmula por VI a razón de 250 mg cada 12 h).

### **Haemophilus influenzae**

#### **Primer aislamiento**

- Paciente en buen estado:
  - Amoxicilina/ácido clavulánico (por VO) por 4 semanas. Puede combinarse con azitromicina (por VO) o claritromicina (por VO).
- Paciente con compromiso clínico (siempre con tratamiento por VI):
  - Ceftazidima (por VI) + amikacina (por VI) durante 14 días.

### **Aislamientos subsiguientes**

Nuevos crecimientos desde el primer aislamiento, si se producen en el siguiente momento:

- Antes de los 6 meses: amoxicilina/ácido clavulánico (por VO) por 2-4 semanas.
- Luego de 6 meses: amoxicilina/ácido clavulánico (por VO) por 2-4 semanas.
- Crecimiento dentro de los 6 meses: claritromicina (por VO) por 2-4 semanas.

### **Infección crónica**

Se deben tratar las exacerbaciones con la consulta previa con un médico de seguimiento.

## Pseudomonas aeruginosa

### Primer aislamiento

- Paciente en buen estado:
  - Ciprofloxacina de 30 a 40 mg/kg/día (por VO) por 3 semanas + colistimetato sódico inhalado cada 12 h (< de 1 año de edad: 1 millón de UI; > de 1 año de edad: 2 millones de UI) por 3 meses.
  - Alternativa: tobramicina inhalada a razón de 300 mg cada 12 horas durante un mes.

Luego de 1 a 2 semanas de haberse finalizado el tratamiento de 1er aislamiento con antibiótico inhalado, se realizará el cultivo de secreciones para establecer la erradicación y continuar con cultivos cada 2 meses. Luego de 3 cultivos negativos en un período de 6 meses de haberse finalizado el tratamiento inhalado, se considera la erradicación confirmada.

- Si persiste sintomático a pesar de la erradicación (cultivos negativos), se deberá realizar el BAL para confirmar el resultado negativo. Los cultivos orofaríngeos negativos no definen una erradicación exitosa.

Si la erradicación no se logra:

- Paciente en buen estado general:
  - Se debe repetir el esquema de primer aislamiento y, si persiste con cultivo positivo luego de esta 2da erradicación, continuar con tobramicina inhalada por un año (en meses alternos) y, al año del tratamiento, reevaluar.
- Paciente con compromiso clínico:
  - Ceftazidima (por VI) + amikacina (por VI) por 2 semanas y luego continúa con tobramicina inhalada por 1 mes.

### Infeción crónica (más de la mitad de los cultivos positivos en un año)

Se debe continuar con tobramicina inhalada o colistimetato inhalado en meses alternos o continuos según el criterio clínico del médico en seguimiento.

## Burkholderia cepacia

Siempre deben concurrir en distintos días de atención que el resto de los pacientes. Se recomienda su tipificación genética para conocer la especie.

### Primer aislamiento

- Paciente asintomático:
  - TMP-SMX (por VO) por 4 semanas o ceftazidima inhalada (en meses alternos).
- Pacientes sintomáticos o falla de erradicación:
  - Tratamiento combinado (por VI) por 14 días dependiendo de la sensibilidad.

## **Infección crónica**

Antibiótico inhalado de acuerdo con la sensibilidad (ceftazidima, meropenem, tobramicina, aztreonam, fosfomicinatobramicina) por 1 año en meses alternos. Se debe reevaluar con los cultivos al año.

### **Stenotrophomonas maltophilia**

No está demostrado que la infección crónica produzca mayor deterioro de la función pulmonar. En general, se produce el aclaramiento sin tratamiento.

- Paciente sintomático: TMP-SMX (por VO) durante 3 semanas.

### **Achromobacter xylosoxidans**

#### **Primer aislamiento**

- Paciente asintomático: TMP-SMX (por VO) por 4 semanas o colistina inhalada por 3 meses.
- Paciente sintomático: colistina (por VI) o TMP-SMX (por VI) por 2-3 semanas.

## **Infección crónica**

Se debe indicar colistina inhalada (en meses alternos)

## **Oxigenoterapia**

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.

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.

Todos los pacientes con FQ admitidos con exacerbación respiratoria debieran tener una SpO<sub>2</sub> al momento del ingreso y durante la primera noche. A su vez, debieran someterse a una saturación continua de oxígeno durante la primera o la segunda noche (especialmente si el VEF1 <50 % o SpO<sub>2</sub> en reposo <92%).

Si las saturaciones eran bajas y se requería oxígeno al comienzo de la admisión, entonces el seguimiento nocturno debe repetirse al final de la admisión. Si permanecen bajos (saturaciones <90% para > 5% del tiempo), entonces se debe considerar proporcionar oxígeno domiciliario, casi siempre solo de noche.

Cuando se inicia el oxígeno en casa, se recomienda medir el CO<sub>2</sub> transcutáneo durante una noche, ya que puede aumentar ligeramente cuando se inicia la terapia con oxígeno.

Al indicarse por más de 8 horas, se prefiere un concentrador de oxígeno a los cilindros.

### Ventilación mecánica no invasiva (VNI)

La VNI tiene varios usos:

El uso nocturno o diurno de VNI es útil en personas con enfermedad muy avanzada, especialmente con retención de CO<sub>2</sub>, y también en pacientes que requieren un "puente hacia el trasplante". Mejora el aclaramiento del esputo, reduce el trabajo respiratorio, puede estabilizar la función pulmonar y mejorar la capacidad de ejercicio. Su requerimiento en niños es muy infrecuente, siendo más común en adultos.

Ocasionalmente, se puede usar VNI nocturno durante una exacerbación en el paciente para mejorar el aclaramiento del esputo, particularmente en aquellos que están muy apretados y obstruidos. Una revisión Cochrane de 2009 demostró pocos estudios, pero algunos beneficios, especialmente en la disnea.

Más comúnmente, el dispositivo de presión positiva inspiratoria BIRD se puede usar como un complemento de la fisioterapia torácica para un paciente hospitalizado, el principio es que la presión positiva recibe aire "detrás del esputo", ayudando a su eliminación y apoyando el trabajo respiratorio del paciente.

## Cuidados Gastrointestinales y Nutrición

La alteración del transporte de iones a través del canal tal como ocurre en las vías aéreas acontece a nivel de páncreas, vías biliares y mucosa intestinal.

En los conductos pancreáticos provoca tapones mucosos alterando la secreción exócrina con la consecuente insuficiencia pancreática. Desde el punto de vista clínico se manifiesta como un síndrome de malabsorción: diarrea con esteatorrea, bajo peso/desnutrición, carencias específicas fundamentalmente vinculadas a deficiencia de vitaminas liposolubles (dificultad en la visión nocturna, alteraciones cutáneas y en faneras, osteopenia/osteoporosis). No obstante, esta deficiencia no se hace clínica hasta que resta un 10-15% de función pancreática. En la bibliografía se menciona que el 80-90% de los pacientes presentan insuficiencia pancreática. En nuestra población presentan insuficiencia 80% de los pacientes de pesquisa, 68% de los pacientes de diagnóstico tardío a la edad pediátrica (edad media 5 años) y 46% de los adolescentes y adultos.

Las necesidades nutricionales de estos pacientes dependen no solo de la presencia de insuficiencia pancreática exócrina, sino también de la funcionalidad respiratoria, de la colonización de las vías respiratorias, de la presencia de diabetes y de patología hepática. El balance energético dependerá por lo tanto de la ingesta, del gasto relacionado a su situación patológica y de la pérdida de nutrientes. Además, se ha

demostrado un aumento del gasto energético basal estimado en un 25% más que lo que presenta un individuo sano de las mismas características físicas y de edad. Esta situación condiciona, en etapas tempranas, una pérdida del tejido adiposo subcutáneo, pero en la evolución aparece pérdida de la masa muscular, lo que agrava la función respiratoria, la elasticidad pulmonar y la respuesta inmune, estableciéndose un círculo vicioso que lleva al fallo pulmonar y la muerte del paciente.

## Nutrición

El objetivo del apoyo nutricional es promover el crecimiento y desarrollo normal a lo largo de la vida. Aunque los requerimientos individuales pueden variar, se estima que los pacientes con FQ pueden necesitar entre 120-150% de las necesidades calóricas diarias recomendadas para su edad y peso.

Se debe animar a los niños y las familias a seguir una dieta equilibrada y variada, pero con energía añadida. Esto ayuda a promover un comportamiento alimentario normal y evita las dificultades de alimentación. En una etapa posterior. Los planes de atención nutricional se adaptan individualmente e incluyen prácticas sugerencias sobre cómo aumentar la ingesta de energía y cumplir con estos altos requisitos. El uso de suplementos orales puede ser necesarios.

Además de una dieta alta en calorías, es importante considerar la necesidad de grasas solubles adicionales, vitaminas, líquido y sal.

La malabsorción de vitaminas liposolubles (A, D, E y K) es común en la FQ. Todos los niños son suplementados desde el diagnóstico, con el objetivo de alcanzar un estado normal de vitaminas liposolubles. Los pacientes con insuficiencia pancreática siempre requerirán vitaminas liposolubles y las seguirán tomando de por vida. Los niveles de vitamina se solicitan anualmente y las dosis se ajustan según sea necesario.

Se recomienda agregar sal a los alimentos de forma rutinaria, lo que suele ser suficiente para reemplazar pérdidas adicionales.

## Valoración Nutricional

Un dietista especialista está disponible en la clínica de FQ y los niños son evaluados regularmente. En cada revisión, el dietista evaluará el crecimiento, la ingesta de calorías, la dosis de enzimas y se proporcionará educación.

Todos los niños deben ser pesados y medidos en cada visita a la clínica.

El objetivo debe ser que los bebés y los niños con FQ crezcan normalmente, y que los bebés logren percentiles de peso y altura como la población sin FQ a los 2 años de edad. Para los adolescentes el objetivo debe ser un IMC en el percentil 50.

## Enfermedad digestiva en fibrosis quística

La alteración del CFTR en la Fibrosis Quística tiene su expresión en el aparato y sistema digestivo. Siendo sus manifestaciones múltiples y variadas, dependiendo del momento evolutivo de la enfermedad y sus complicaciones (ver tabla 5).

Tabla 5: Enfermedades digestivas en FQ

<b>Órgano</b>	<b>Complicación</b>
<b>PÁNCREAS</b>	Insuficiencia pancreática Pancreatitis
<b>NUTRICIONALES</b>	Malnutrición Retraso del crecimiento Edemas generalizado y anemia (lactantes) Deficiencia de micronutrientes Dificultades en la alimentación, apetito anorexia
<b>INTESTINO</b>	Íleo meconial Síndrome de obstrucción intestinal distal (dios) Estreñimiento Prolapso rectal Colopatía fibrosante
<b>HEPATO-BILIARES</b>	<p><i>Extrahepática:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Microvesícula</li> <li>- Dilatación vesicular</li> <li>- Colelitiasis</li> <li>- Estenosis del conducto biliar común</li> </ul> <p><i>Colangiocarcinoma:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Colangitis esclerosante</li> </ul> <p><i>Intrahepáticas:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Colestasis neonatal prolongada</li> <li>- Esteatosis</li> <li>- Cirrosis biliar focal, multifocal</li> <li>- Hipertensión portal</li> </ul>
<b>ESÓFAGO</b>	Reflujo gastroesofágico  Esofagitis  Várices esofágicas

## Manifestaciones pancreáticas

### Insuficiencia pancreática

Entre el 85 % al 90 % de los pacientes con FQ presentan insuficiencia pancreática. Los síntomas y signos habitualmente están presentes al momento del diagnóstico: íleo meconial, esteatorrea y síndrome de obstrucción intestinal distal.

### Estudios para evaluar la función pancreática exocrina

**Test de Elastasa:** determina la presencia o ausencia de enzimas pancreáticas en las heces. Prueba más efectiva para confirmar el diagnóstico de insuficiencia pancreática. Esta prueba no se ve afectada si están recibiendo enzimas.

Algunos pacientes inicialmente no presentan insuficiencia pancreática, en la evolución pueden desarrollarla, especialmente aquellos pacientes que su estudio genético muestra mutaciones que suelen desarrollar la insuficiencia. Por lo tanto, estos pacientes deben de ser reevaluados al menos anualmente.

- NORMAL = cuando la concentración de elastasa en > a 200 ug/gr (generalmente > 500 ug/gr)
- INSUFICIENCIA PANCREATICA LEVE / MODERADA = 100-200 ug/gr de heces
- INSUFICIENCIA PANCREATICA SEVERA = < 100 ug/gr de heces (en FQ es < 15 ug/g)

**Prueba de Van de Kamer:** es un método cuantitativo que consiste en la determinación de ácidos grasos en la cantidad total de heces recolectadas de 72 hs. Se debe realizar sin sobrecarga de grasa asegurando una dieta normal para la edad con una ingesta no menor a 2 gr/Kg/día.

Los valores normales son:

- Hasta 2 gr/día de grasa en niños menores de 2 años.
- Hasta 3 gr/día en niños de 2 a 5 años y hasta 5 gr/día en mayores de 5 años.

### Recomendaciones para el reemplazo de enzimas pancreáticas

Cuando se confirma insuficiencia pancreática o fuerte sospecha se debe comenzar el tratamiento con enzimas pancreáticas para lograr un adecuado estado nutricional.

Se recomienda el uso de preparaciones en microesferas, hay varias enzimas disponibles con receta, la más utilizada es la que contiene tres componentes (enzimas digestivas): lipasa, proteasa y amilasa. Esta composición ayuda a digerir los diferentes componentes de los alimentos, grasos, proteínas y carbohidratos.

Las enzimas vienen en varias concentraciones, incluidas las microesferas con recubierta entérica resistente al pH ácido y la pepsina del estómago (Micro esferas) y las formas en cápsulas 10.000 y 25.000 UI (Unidades Internacionales)

La dosis se ajustará a la edad y peso del paciente (ver tabla 6).

Tabla 6: Dosis de enzimas pancreáticas según edad

Edad	Dosis de enzimas
Lactante	2000-4000 UI lipasa/120ml de leche materna o fórmula
< 4 años	1000-2500 UI lipasa/Kg/comida
>4 años	500-2500 UI lipasa/Kg/comida

No hay pautas específicas para dosificación de enzimas y las dosis iniciales tienden a ser las que se describen a continuación. Las dosis se aumentan en forma individual hasta que se resuelve la mala absorción y se logre un crecimiento adecuado.

Lactantes: ½ -1 cucharada de micro gránulos de enzimas digestivas lipasa por lactancia o formula equivalente a 120 ml (1 cucharada por 4 g de grasa).

Niños pequeños: 2 cucharadas micro gránulos lipasa con las comidas y 1 por bocadillo.

Preescolares: 2 a 3 cucharadas de enzimas digestivas lipasa con las comidas y 1 o 2 con los bocadillos.

Edad escolar: 4 a 6 cucharadas de enzimas digestivas lipasa con las comidas y 2 o 3 con bocadillos.

Adolescentes: 4 a 8 capsulas lipasa con las comidas y 2 o 3 con bocadillos.

Forma de ingerir las enzimas:

Las enzimas deben ser ingeridas al momento de alimentarse y para comidas prolongadas son más efectivas si se distribuyen durante el tiempo que se prolongue la misma.

Nunca debe ser masticada, se deben administrar con jugos, agua o puré de fruta.

En caso de alimentación enteral por tubo el mismo debe ser mayor de 14 French. Se deben disolver en agua o en bicarbonato de sodio.

Las enzimas son efectivas por 20 a 30 minutos una vez que son ingeridas por lo que las comidas deberían terminarse dentro de ese lapso. En los niños se aconseja dividir la dosis entre la comida principal y el postre. Se pueden ingerir las enzimas al principio, durante y al final de la comida.

## Íleo meconial

Es la manifestación más precoz de la enfermedad FQ y ocurre entre el 10 y el 18% de los pacientes con FQ. Es producido por la acumulación de material viscoso espeso a nivel del íleon terminal y ciego.

El diagnóstico de sospecha puede ser prenatal por ultrasonografía luego de las 20 semanas de gestación. Se pueden ver imágenes hiperecoicas en íleon terminal, intestino delgado dilatado, ascitis, calcificaciones y puede haber un volumen aumentado de líquido amniótico.

**Clínica:** distensión abdominal, vómitos biliosos, ausencia de pasaje de meconio al nacimiento.

**Diagnóstico:** en la Rx de abdomen se muestran las asas intestinales distendidas con apariencia de vidrio esmerilado con o sin calcificaciones en el cuadrante inferior derecho.

### **Clasificación:**

- Simple: obstrucción intestinal.
- Complicado: presencia de alteraciones que ocurren intraútero (atresia ileal, necrosis, vólvulo o peritonitis meconial secundaria a perforación intestinal)

**Tratamiento:** hidratación, soporte respiratorio, descompresión gástrica, prevención y /o tratamiento de las complicaciones.

Si no hay complicaciones es un Íleo Meconial simple. Debe realizarse enemas con material de contraste hidrosoluble e hiperosmolar con el objetivo de aliviar y desimpactar la obstrucción. Pueden producirse disturbios hidroelectrolíticos por lo cual se recomienda soporte y control estricto del medio interno durante el procedimiento por la gran osmolaridad de este producto.

La administración de solución rectal hiperosmolar, (considerar la concentración del fármaco) se recomienda que sea realizada por médico radiólogo bajo control radiográfico (dosis de 15 ml/Kg).

Otra alternativa es el uso de N-acetilcisteína, producto que disuelve los enlaces disulfuro del meconio, enemas de 5ml/Kg 2 veces al día (la concentración recomendada es de 50mg/ml).

La falla del tratamiento con enemas determinará la intervención quirúrgica al igual que la presencia de complicaciones (enterotomía, lavado intestinal y remoción del meconio).

## Síndrome de obstrucción intestinal distal (SOID, DIOS)

El SOID (DIOS sigla en inglés) es la obstrucción intestinal distal parcial o completa que ocurre después del período neonatal. Su prevalencia en la edad pediátrica es del 7 al 8 % y su incidencia aumenta con la edad. Es una obstrucción del íleon terminal o colon

ascendente causado por obstrucción de materia fecal viscosa que puede progresar en sentido distal (es el sucedáneo del Íleon meconial).

Factores de riesgo: genotipo severo, insuficiencia pancreática, haber presentado Íleo meconial en la etapa neonatal, ingesta inadecuada de sal, deshidratación e insuficiente reemplazo de enzimas pancreáticas y post trasplante de órganos.

**Estudios:** RX abdomen, ecografía de abdomen y eventualmente tomografía abdominal para descartar otros diagnósticos.

Analítica sanguínea, Hemograma (Leucocitosis) VES, pruebas de función hepática, amilasa en sangre y orina.

**Diagnostico diferenciales:** apendicitis, abscesos, invaginación (intususcepción), adherencias postoperatorias, enfermedad del tracto biliar, pancreatitis aguda, vólvulos, infección de aparato urinario y colonopatía fibrosante (extremadamente raro).

## Tratamiento

- **SOID leve o incompleto:** inicialmente medidas médicas, hidratación enérgica, aporte de fibra dietética y ajuste de enzimas pancreáticas. Los aceites minerales y/o lactulosa vía oral (2-3 cc/Kg/día) puede ser beneficiosos.

Se puede administrar N-acetilcisteína V/O, según las dosis recomendadas:

- Niños hasta 2 años: 100 mg cada 12hs (máximo diario 200 mg diario)
- Niños de 2 a 7 años: 100 mg cada 8hs (máximo 300 mg/día)
- Niños mayores de 7 años: 200 mg cada 8hs (máximo 600 mg/día)

Formas de presentación disponibles en el mercado: comprimidos de 600 mg o polvo en sobres, comprimidos de 200 mg y en jarabe de 200mg/10ml.

N-acetil puede utilizarse en forma de enemas diluido en suero cada 12hs (la dosis 10mg/Kg dosis 2 veces al día diluidos en 100 a 200 cc al 10 o 20 %)

Si no se obtiene buenos resultados o existe masa palpable se podrá realizar lavado intestinal vía oral con sonda naso gástrica con Polietilenglicol a 20 - 40 cc/Kg/hora, máximo 1 lt por hora, dosis total en niños 3 lt.

- **SOID completo,** obstrucción completa o signos de irritación peritoneal: las medidas médicas están contraindicadas. Se debe realizar descompresión con sonda nasogástrica y consulta urgente con cirujano.

**Tratamiento preventivo:** aporte adecuado de líquidos (hidratación) y fibras en la dieta, dosificación adecuada de enzimas pancreáticas, agregado de laxantes si hay estreñimiento.

## Estreñimiento

Es un signo frecuente asociado a la FQ (prevalencia del 20 %), las dosis elevadas de enzimas pancreáticas pueden ser causa de estreñimiento.

Cuando el estreñimiento es grave debe considerarse dentro del espectro del S.O.I.D.

El estreñimiento tiende a limitarse al recto por lo que la masa fecal se puede palpar en la fosa iliaca izquierda siendo heces duras.

### **Tratamiento**

Deben recibir una dieta rica en fibras, adecuada administración de enzimas pancreáticas e ingesta de líquidos.

Laxantes, lactulasa 1 - 3 ml/Kg/día cada 12 a 24 hs o polietilenglicol 3350 (sin iones) a dosis de 05 a 1mg /Kg/día<sup>11</sup>.

### **Prolapso rectal**

La presencia de prolapso rectal está relacionada a un aumento de la presión intra-abdominal o patología del piso pélvico o esfínter anal. La incidencia en lactantes llega al 20 % y disminuye con la edad. Es más frecuente cuando hay insuficiencia pancreática pudiendo estar relacionado con la presencia de heces voluminosas. En general se resuelve con adecuada administración de enzimas y tratamiento que mejore el estreñimiento. El tratamiento quirúrgico debe realizarse si se acompaña de hemorragia digestiva baja o fracaso del tratamiento médico.

### **Enfermedad hepática (EHRFQ)**

La prevalencia de la enfermedad hepática en la FQ varía según las definiciones utilizadas. La afectación del hígado en la FQ es común y tiene un curso silencioso. Parece tener un pico clínicamente significativo entre los 9 y 10 año de vida.

La cirrosis clínicamente importante afecta entre el 20 al 30% de los pacientes con FQ y la hipertensión portal en solo el 2,5% de los pacientes. La incidencia tiene un máximo de presencia luego de la segunda década de la vida y es más frecuente en los hombres. Aun no se reconoce un genotipo-fenotipo, pero hay una alta concordancia familiar y una fuerte asociación con ciertos polimorfismos que podrían ser predictivos de afectación futuras. Un ejemplo son los heterocigotos del alelo alfa 1 –anti-tripsina Z con un riesgo 7 veces mayor de cirrosis.

**Clínica:** en cada consulta se debe investigar síntomas y signos de enfermedad crónica hepática y signos de hipertensión portal y visceromegalias.

### **Estudios complementarios**

- Laboratorio: funcional hepático con enzimograma, crisis sanguínea con INR, Proteínas en sangre (PT y Alb). Hemograma (especial atención a las plaquetas).
- Estudios de imágenes: ecografía abdominal.
- La elastografía de onda de ultrasonido del hígado permite cuantificar el grado de fibrosis hepática, esto aún no ha sido validado en niños y niñas, pero puede ser útil para monitorear el cambio del grado de fibrosis hepática (fibro-scan).

Es recomendable la evaluación hepática anualmente y en menos plazo si hay sospecha de afección hepática (3 o 6 meses).

La biopsia hepática no se recomienda como procedimiento de rutina para el estudio de la EHRFQ, ya que no es de utilidad en los pacientes con FQ.

### **Criterios diagnósticos para la EHRFQ**

Se necesitan al menos 2 criterios de los siguientes:

- 1) Examen físico anormal, hepatomegalia y o esplenomegalia confirmada por ecografía.
- 2) Elevación de AST/ALT/GGT 3 veces su valor normal al menos en 3 terminaciones consecutivas durante 12 meses con exclusión de otras causas.
- 3) Evidencia de alteraciones ecográficas, hepatomegalia aumento de la ecogenicidad, la presencia de nódulos, esplenomegalia signos de hipertensión portal y o alteraciones del árbol biliar.
- 4) Elastografía o fibro-scan alterado.
- 5) En algunos casos biopsia hepática ante dudas diagnósticas.

**Microvesícula:** el 20 % de los menores de 5 años tiene anomalías vesiculares, estas aumentan al 40 % en pacientes entre los 5 y 10 años y al 60% entre los 15 y 20 años.

**Litiasis biliar y colecistitis:** los cálculos biliares tienen una prevalencia del 15 - 25%, muchas veces son asintomáticos. Suele resolverse con colecistectomía y extracción de los cálculos.

**Esteatosis hepática:** es un hallazgo común que ocurre en el 20 - 75% de los pacientes. La patogenia no es clara, pero se ha sugerido se debe a una deficiencia de ácidos grasos, colina o carnitina o resistencia a la insulina. Su historia natural es incierta y se desconoce la frecuencia de progresión a la cirrosis. La ecografía sugiere la presencia de esteatosis.

**Hipertensión portal:** es una compleción de la EHRQF caracterizada por la presencia de esplenomegalia y la presencia de varices esofágicas. El manejo crónico de estos pacientes debe ser dirigido por un hepatólogo. El síndrome hepatorrenal es poco frecuente, así como la peritonitis bacteriana espontánea, la encefalopatía hepática y la insuficiencia hepatocelular.

### **Tratamiento de la enfermedad Hepática**

El uso del Ácido ursodeoxicólico (UDCA), aumenta el flujo de bilis, no está claro si puede retrasar o revertir la fibrosis. Hay estudios que sugieren puede haber un beneficio en la enfermedad hepática mejorando la circulación biliar y pueden mejorar la sobrevida. Cuando se comprueba afectación hepática se administrará UDCA en dosis de 20 a 25 mg/kg/día dividido en 2 o 4 tomas.

En pacientes con FQ y litiasis biliar no responden al tratamiento con UDCA por lo tanto ante la presencia de cálculos el tratamiento es quirúrgico.

En paciente con EHRFQ el monitoreo del estado nutricional y las vitaminas liposolubles debe ser más estricto y frecuente. Puede ser necesario la administración de vitamina K v/o para mantener el tiempo de protrombina en rango adecuado.

Se debe Evitar el uso de drogas hepatotóxicas, como AINES, aspirina, ácido fusidínico, minociclina, rifampicina, azitromicina, itraconazol y realizar control establecido cuando se utilizan los moduladores. En adolescentes evitar el consumo de alcohol y otras sustancias hepatotóxicas.

### Reflujo Gastroesofágico (RGE)

El reflujo gastroesofágico es común en los lactantes con o sin FQ, los síntomas suelen desaparecer entre los 6 a 9 meses, pero pueden permanecer los síntomas hasta los 18 meses.

En el paciente con FQ la presencia de RGE (20%) puede tener un impacto negativo sobre la salud pulmonar y posible aspiración. En los niños con FQ la presencia o desarrollo de RGE en cualquier momento de la vida puede ser la causa del deterioro de la función pulmonar.

El diagnóstico de RGE patológico se hace por Phmetría esofágica de 24 hs con impedanciometría. Cuando se sospecha complicaciones se debe solicitar endoscopia digestiva alta.

El tratamiento médico debe ser instaurado precozmente y se mantendrá por tiempo no determinado. No hay evidencia demostrada sobre el uso de proquinéticos en el RGE sin embargo se sugiere el uso de estos, en caso de no tener buena respuesta con los inhibidores de la bomba de protones (IPP) o un antagonista H2 como primera línea de tratamiento. Se debe realizar un ECG antes del uso de los proquinéticos para asegurar no exista evidencia de intervalo QT prolongado.

## Otras Complicaciones de la FQ

### Diabetes asociada a la Fibrosis Quística

La prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) abreviada (0 y 120 minutos) permite diferenciar las clases de intolerancia y diabetes, no obstante, se recomienda la prueba completa (0, 30, 60, 90 y 120 minutos) para detectar estadios intermedios, como el indeterminado.

Se sugiere su realización en forma anual a partir de los 10 años o antes de esta edad si existen síntomas clínicos, como empeoramiento de la función pulmonar o el estado nutricional sin otra causa que lo justifique.

En los pacientes con una exacerbación aguda que requieran antibióticos intravenosos y/o corticoides sistémicos, se debe pesquisar diabetes relacionada con la FQ (DRFQ)

monitoreando los niveles de glucosa plasmática en ayuna y a las 2 h postprandial en las primeras 48 h.

No se recomienda como método de pesquisa el dosaje de HbA1C.

## **Diagnóstico**

El diagnóstico de DRFQ se realiza según los criterios de la Asociación Americana de Diabetes (ADA):

- Glucemia plasmática en ayunas  $\geq 126$  mg/dl.
- PTOG con glucemia  $\geq 200$  mg/dl a las 2 hs.
- HbA1C  $\geq 6,5$  %, principalmente en adultos (un valor normal no es excluyente);
- Glucemia al azar  $\geq 200$  mg/dl con síntomas clásicos de diabetes (poliuria, polidipsia).
- Ante una enfermedad aguda (antibióticos intravenosos) o tratamiento con corticoide, con glucemia plasmática en ayunas  $\geq 126$  mg/dl o glucemia al azar  $\geq 200$  mg/dl, que persisten más de 48 hs.
- Durante la alimentación enteral continua, con una glucemia al azar  $\geq 200$  mg/dl.

Para el diagnóstico de DRFQ, se debe tener confirmación con dos valores diagnósticos, salvo ante hiperglucemia y síntomas clásicos de diabetes. En la actualidad, se considera que diferenciar DRFQ con o sin hiperglucemia en ayunas no es necesario. Y se debe recordar que, con una glucemia basal  $\geq 126$  mg/dl, está contraindicada continuar la PTOG.

## **Tratamiento**

Los pacientes con DRFQ deben ser tratados con insulina. No se recomiendan los agentes hipoglucemiantes orales. El seguimiento debe ser realizado por el especialista en diabetes.

## **Sinusitis**

Aunque casi todos los niños con FQ tienen retención crónica de secreciones e inflamación de la mucosa del seno paranasal, muchos son asintomáticos.

La radiografía de los senos tiene poco valor, ya que más del 92% de todos los niños con FQ tendrán opacificación de los senos maxilares, etmoidales y esfenoides. Inicialmente, la opacidad se debe a la retención de secreciones espesas, pero luego puede deberse a una poliposis en los senos. Los senos frontales rara vez se desarrollan en niños con FQ, probablemente debido a la aparición temprana de sinusitis, lo que evita la neumatización.

La tomografía computarizada es el estudio de elección, pero solo deben considerarse si se sospecha una complicación (como un mucocele) o si se plantea cirugía.

Los antibióticos orales a largo plazo, generalmente en forma de macrólidos, o en base a estudios de sensibilidad, pueden ser valiosos (3-6 semanas), y el metronidazol oral puede mejorar la halitosis.

En una minoría, la cirugía endoscópica de los senos nasales es apropiada si persisten los dolores de cabeza localizados. La infección por pseudomona persistente puede justificar una intervención quirúrgica.

### Fertilidad

Aunque se debe suponer que todos los hombres son infértiles, este no es necesariamente el caso y, por lo tanto, se debe alentar la anticoncepción masculina, con el beneficio adicional de adherirse al "sexo seguro".

Hay informes exitosos de hombres con FQ que tienen hijos después de la aspiración de epidermis microquirúrgico y la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI). Es importante asegurar a las familias que los hombres con FQ pueden engendrar un bebé.

Las niñas no son infértiles, así que de nuevo se debe alentar la anticoncepción. De hecho, ha habido un aumento significativo de embarazos entre mujeres con FQ que toman ETI y otros moduladores CFTR.

## Evaluación para Trasplante

Las evaluaciones para trasplante se realizan en conjunto con el Equipo de Trasplante del FNR.

### Criterios para la referencia de trasplante

- Reducción significativa de la función pulmonar, generalmente con VEF1 <30% previsto. Puede incluir el VEF1 que disminuye rápidamente, incluso si aún se predice >30%.
- Deterioro grave de la calidad de vida.
- Dependiente del oxígeno (SpO<sub>2</sub> en reposo <90%).
- Neumotórax en enfermedad avanzada especialmente si es recurrente.
- Hemoptisis severa no controlada por embolización.

### Contraindicaciones

Las siguientes contraindicaciones pueden estar sujetas a cambios en el tiempo con la disponibilidad de, por ejemplo, antibióticos más nuevos y mayor experiencia quirúrgica.

#### 1. Mayores

- Otra falla orgánica (excluyendo la hepática cuando se podría considerar un trasplante de pulmón / hígado).
- MNT no tratadas
- Aspergilosis pulmonar invasiva.

- Malignidad en los últimos 2 años.
- Condición clínica crítica inestable (por ejemplo, shock, ventilación mecánica u oxigenación con membrana extracorpórea).
- Colonización con *Burkholderia cenocepacia* y *Mycobacterium abscessus*.

## 2. Relativas

- Corticosteroides a largo plazo >20 mg/día.
- Infecciones no pulmonares, por ejemplo, Hepatitis B o C, VIH.
- Cirugía torácica previa: la pleurodesis hará que el procedimiento sea más difícil y debe discutirse con el equipo quirúrgico.
- Organismos multirresistentes, por ejemplo, NTM (esp. Complejo de absceso M), algunos genovares de complejo de *B. cepacia*.
- Osteoporosis severa.
- Algunos problemas psicosociales extremos, por ejemplo, una larga y arraigada falta de adherencia a los tratamientos; Falta de apoyo familiar.

En los últimos tiempos se ha hablado mucho del trasplante en los medios de comunicación como la televisión, los periódicos, etc., propiciando en su mayor parte resultados exitosos (como una cura milagrosa). Por lo tanto, cuando se analizan los problemas con el paciente y la familia, es importante que, al igual que los beneficios potenciales, se aborden los siguientes puntos negativos:

- La aceptación en la lista de espera no garantiza un trasplante. Debido a la escasez de donantes, alrededor del 30% de los pacientes morirán antes de que los órganos estén disponibles. El tiempo dedicado a la espera de órganos será extremadamente estresante (incertidumbre, falsas alarmas, etc.).
- El trasplante de corazón / pulmón o pulmón no es una cura completa para la FQ, es paliativo. Después de la operación, es probable que se requieran procedimientos invasivos que incluyan broncoscopia y biopsias. Además, a menos que la erradicación completa de los reservorios de infección haya sido exitosa (que casi nunca ocurre debido a una infección crónica de los senos nasales), existe la posibilidad de una infección bacteriana de los pulmones trasplantados, lo que puede hacer necesaria la terapia con antibióticos y la fisioterapia en curso.
- El trasplante tiene poco impacto en las manifestaciones no pulmonares de la enfermedad (es decir, es necesario continuar con el reemplazo de enzimas y otras terapias), aunque puede haber beneficios nutricionales a medio plazo. La diabetes relacionada con la FQ puede empeorar.
- Los problemas asociados con el trasplante incluyen el rechazo temprano, la sepsis grave relacionada con la inmunosupresión y el desarrollo posterior de bronquiolitis obliterante (OB). OB puede ser causa de insuficiencia respiratoria grave, y es de difícil tratamiento.

## Cuidados Paliativos

La muerte en la infancia es un evento inusual entre nuestra población con FQ. La mortalidad en la Unidad de pediatría es de cero y continuaremos trabajando para que se mantenga en cero.

En los adultos esta situación cambia y debemos tener presente los valores y preferencias del paciente deben ser tenidos en cuenta en primer lugar.

El manejo de un paciente en el final de la vida debe ser flexible para satisfacer las necesidades individuales y familiares. La comunicación entre el equipo de FQ y el personal del Hospital es fundamental y debe ser coherente para no confundir a la familia (o al personal).

El cuidado del final de la vida será discutido con el paciente y/o familiares cuando corresponda. Fomentamos un enfoque honesto y abierto en todo momento, aunque también consideramos los deseos del paciente y su familia sobre el intercambio de información.

Es importante que un paciente en la lista de espera de trasplante reciba atención adecuada al final de su vida, y no se vea perjudicado por las falsas esperanzas de que haya un órgano donante de última hora disponible.

Los servicios especializados del Equipo de Cuidados Paliativos están disponibles para brindar manejo de los síntomas, respaldar la planificación avanzada de la atención y la atención al final de la vida.

### **Apoyo de duelo**

Se invitará a los padres, familiares cercanos (por carta) a regresar para discutir cualquier problema con un integrante del equipo de 4 a 6 semanas después de la muerte del paciente. Puede ser apoyado por el equipo especializado en cuidados paliativos.

## Bibliografía

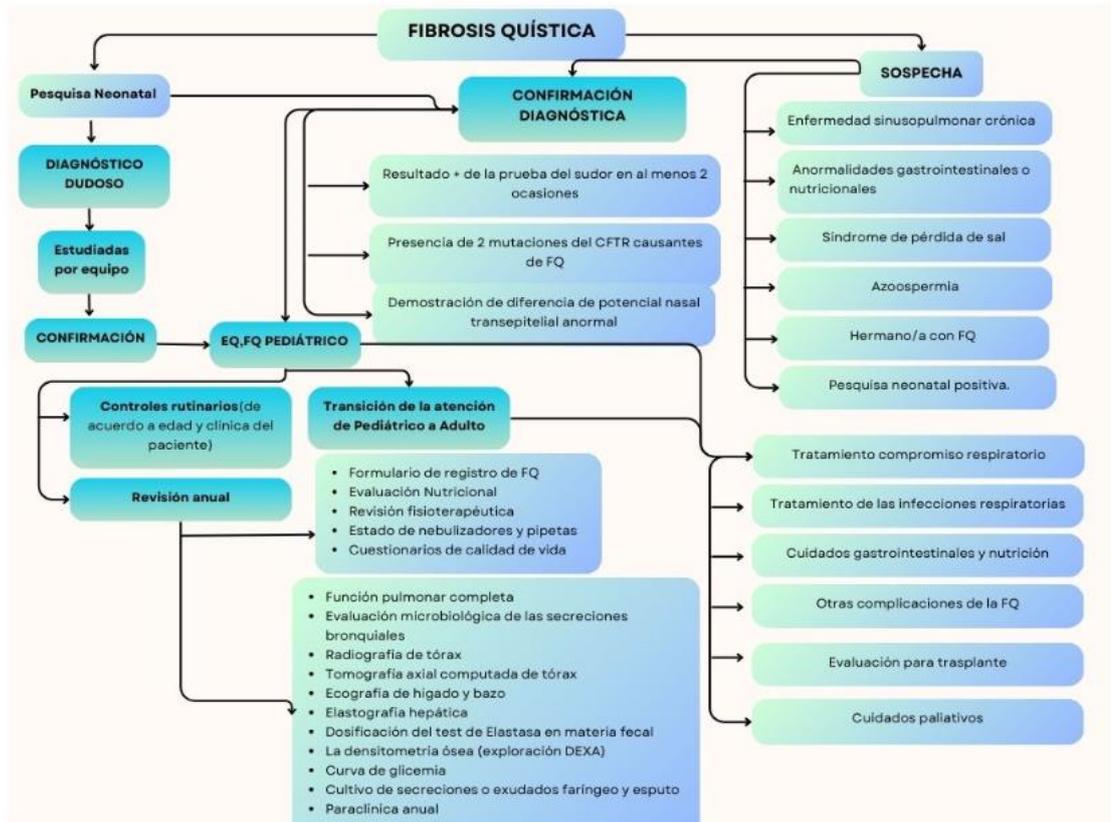
1. Shteinberg M, Haq IJ, Polineni D, Davies JC. Cystic fibrosis. *Lancet* 2021;397(10290):2195-2211. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32542-3.
2. Bell SC, Mall MA, Gutierrez H, et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *Lancet Respir Med* 2020;8(1):65-124. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30337-6
3. Gramegna A, Contarini M, Bindo F, Aliberti S, Blasi F. Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor: The new paradigm to treat people with cystic fibrosis with at least one p.Phe508del mutation. *Curr Opin Pharmacol* 2021;57:81-88. DOI: 10.1016/j.coph.2021.01.001.
4. Taylor-Cousar JL, Mall MA, Ramsey BW, et al. Clinical development of triple-combination CFTR modulators for cystic fibrosis patients with one or two F508del alleles. *ERJ Open Res* 2019;5(2). DOI: 10.1183/23120541.00082-201
5. Conway S, Balfour-Lynn IM, De Rijcke K, Drevinek P, Foweraker J, Havermans T, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Framework for the Cystic Fibrosis Centre. *J Cyst Fibros*. 2014;13 Suppl 1:S3-22. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2014.03.009>
6. Mahadeva R, Webb K, Westerbeek RC, Carroll NR, Dodd ME, Bilton D, et al. Clinical outcome in relation to care in centres specialising in cystic fibrosis: cross sectional study. *BMJ*. 1998;316(7147):1771-5. <https://doi.org/10.1136/bmj.316.7147.1771>
7. Johnson C, Butler SM, Konstan MW, Morgan W, Wohl MEB. Factors influencing outcomes in cystic fibrosis: a center-based analysis. *Chest*. 2003;123(1):20-7. <https://doi.org/10.1378/chest.123.1.20>
8. Machado CD, Matos MA, editors. Rede de Atenção à Saúde para Pessoas com Fibrose Cística--Padronização dos Cuidados na Fibrose Cística. Condições de oferta dos centros de referência, cuidados compartilhados, cuidados de transição e internação. [monograph on the Internet]. Belo Horizonte: Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais.
9. ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03227471>. Accessed June 23, 2020. 2. Keating D, et al. *N Engl J Med*. 2018;379:1612-1620.
10. Middleton PG, et al. *N Engl J Med*. 2019;381:1809-1819.
11. Heijerman HG, et al. *Lancet*. 2019;394:1940-1948.
12. ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03525574>. Accessed June 23, 2020.
13. Fajac I, et al. *J Cyst Fibros*. 2020;19(Suppl 2):s118-s119.
14. Shteinberg M, Taylor-Cousar JL. Impact of CFTR modulator use on outcomes in people with severe cystic fibrosis lung disease. *Eur Respir Rev* 2020; 29.
15. Burgel PR, Durieu I, Chiron R, et al. Rapid Improvement after Starting Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and Advanced Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 204:64.

16. Clinical guidelines for the care of children with cystic fibrosis 2023. Royal Brompton Hospital Paediatric Cystic Fibrosis Team. [www.rbht.nhs.uk/childrencf](http://www.rbht.nhs.uk/childrencf) edited by Dr Ian Balfour-Lynn.

17. 2. Guía de diagnóstico y tratamiento de pacientes con fibrosis quística. Comité Nacional de Neumología de la Sociedad Argentina de Pediatría. Actualización de Guía de 2008

18. Fibrosis quística: Guía práctica clínica y manual de procedimientos. Ministerio de Salud Pública del Ecuador, Quito. Dirección Nacional de Normatización – MSP, 2013. Disponible en: <http://salud.gob.ec>

# Flujograma



## Modificaciones

Versión	Fecha	Modificación
1	02/2024	Versión inicial

## Firmas

ELABORADO POR	REVISADO POR	APROBADO POR
Arriola Alejandra (Medico Gastroenterólogo)	Lic. Enf. Ana Saulis	Dra. Ana Papuy
Castro Mariana (Lic. En Nutrición)	Dra. Camila Volij IECS	Dra. Analía Lopez IECS
Fernández María Laura (Lic. En Nutrición)	Lic. María Celeste Rivas IECS	
Ferro Leticia (Lic. En Enfermería)	Dra. Diana Fariña	
Silva Mónica (Aux. en Enfermería)		
Gonzalez Omar (Lic. En Fisioterapia)		
Gueçaimburu, María del Rosario (Médico Genetista Pediatra)		
Guillen, Silvia (Lic. en Fisioterapia)		
Kegel, Silvia (Química Farmacéutica)		
Marrero, Ana (Médico Internista)		
Murillo, Daniel (Médico Neumólogo)		
Pérez, Carmen (Lic. en Psicología)		
Pinchak, María Catalina (Médico Neumóloga Pediatra)		
Queijo, Cecilia (Bioquímica Clínica)		
Rey, María Alejandra (Médico Neumóloga, Internista)		
Saulis, Ana (Lic. En Enfermería)		
Sereno, Violeta (Pediatra Gastroenteróloga)		
Licio Alfonso (Médico Gastroenterólogo)		