

GUÍA CLINICA
FIBROSIS QUISTICA
2024

Ministerio de
Salud Pública y Bienestar Social
Paraguay

ACTUALIZACION DE LA GUIA CLINICA: FIBROSIS QUISTICA. AÑO 2009

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA Y BIENESTAR SOCIAL

Autoridades

Dra. María Teresa Barán

Ministro de Salud Pública y Bienestar Social

Dr. Jose Ortellado

Viceministro de Rectoría y Vigilancia de la Salud

Dr. Miguel Olmedo

Viceministro de Atención Integral a la Salud y Bienestar Social

Dra. Carolina Ruiz

Directora General de Programas de Salud

Dra. María Irrazábal

Directora Salud Integral de Niñez y Adolescencia (DIRSINA)

FICHA TECNICA

Guía Clínica: Fibrosis Quística 2024

2da. edición

Equipo técnico de la Actualización de la Guía Clínica: Fibrosis Quística 2024, 2da Edición

Colaboradores en la Revisión y Validación

Dirección General de Programas de Salud

Dra. Carolina Ruiz

Dra. Karen Díaz

Abog. Mónica Medina

Dirección de Salud Integral de Niñez y Adolescencia DIRSINA

Dra. María Irrazábal

Dra. Patricia Ovelar

Dra. Marlene Martínez Pico

Dra. Lilian Pérez

Dra. Zully Suárez

Dra. Jadyi Filippini

Dra. Miriam Ortigoza

Programa Nacional de Prevención de Defectos Congénitos

Dra. Marta Acurra

Dirección General de Insumos Estratégicos en Salud

Dra. Angela Perozzi

Dirección de Salud Sexual y Reproductiva

Dra. Cinthya Díaz

Dr. Christian Barúa

Dra. Mirtha Mendoza

Lic. Hernán Mencia

Dirección General de Asesoría Jurídica

Abog. Claudia Sánchez

Dirección de Salud Mental

Dra. Ana iris Benítez Dos Santos

Programa Ampliado de Inmunizaciones

Dr. Guillermo Legal

Hospital General Pediátrico Niños de Acosta Ñu

Dr. Carlos Caballero

Dra. Lourdes Ortiz

Dra. Alma Salinas

Dra. Lourdes Báez

Dra. Verónica Lezcano

Dra. Sandra Cuba

Dr. Mauro Rivas

Dra. Dora Lacarrubba

Lic. Jorge González

Lic. Daisy Vázquez

Lic. Ruth Thompson

Lic. Alicia Sánchez

Lic. Ricardo Martínez

Lic. Fabiola Rojas

Hospital Central de Instituto de Previsión Social

Dra. Cristina Ghezzi

Dra. María Belén Vera

Dra. Alicia Alcaraz Dalles

Dra. Luján Peralta

Dr. Sebastián Pereira

Dra. Fabiola Martínez

Dra. Belén Vera

Dra. Jéssica Jara

Dra. María José Ayala

Dra. María Belén Ibarra

Dr. Silvio Benítez

Lic. María Fabiola Rojas

Lic. Alicia Sánchez

Lic. Jessica Avalos

Lic. Fabiola Rojas

Hospital de Clínicas, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Asunción

Dra. Rosa Mellid. Hospital de Clínicas. Facultad de Ciencias Médicas. UNA

Prof. Dra. Lidia Garcete. Hospital de Clínicas. Facultad de Ciencias Médicas. UNA

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratoria y del Ambiente (INERAM)

Dr. Luis Carlos Báez
Dra. María José Ayala
Dra. María Belén Ibarra
Dr. Arturo Battaglia
Dr. Duilio Núñez
Dr. Silvio Benítez

Instituto de Medicina Tropical

Sociedad Paraguaya de Infectología

Dr. Joaquín Villalba
Dra. Desirée Almirón

Hospital Militar Central

Dra. Lourdes Arrúa

Organización Panamericana de la Salud OPS

Lic Elodia Vysokolan
Dr. Rodrigo Burgos

Sociedad Paraguaya de Pediatría

Dra. Delia Becker

Coordinación y Redacción

Dirección de Salud Integral de Niñez y Adolescencia (DIRSINA)

INDICE

	INTRODUCCION	10
	OBJETIVOS	10
	IMPORTANCIA Y REQUISITOS DE UN CENTRO MULTIDISCIPLINARIO DE FIBROSIS QUISTICA	10
	Composición del grupo de trabajo	11
	Requisitos estructurales	11
	Conclusiones	12
	GUIA CLINICA	13
I	GENERALIDADES	13
II	DIAGNOSTICO	14
1)	Generalidades	14
2)	Pesquisa neonatal	14
-	Tripsina inmunoreactiva	14
-	Estrategias de pesquisa neonatal	14
3)	Laboratorio	17
a)	Test del sudor	17
b)	Diagnóstico molecular	18
c)	Diferencia de potencial nasal y	20
4)	Asesoramiento Genético	20
-	Comunicación a los padres	21
-	Detección de portadores sanos	21
-	Diagnóstico prenatal	21
III	EVALUACION POR APARATOS Y SISTEMAS	22
1.	ASPECTO RESPIRATORIO	22
1.1	Clínica	22
1.2	Exacerbación respiratoria	22
1.3	Clasificación del grado de afectación	22
1.4	Estudios de imagen	24
-	Radiografía de tórax	24
-	Tomografía de Tórax	25
-	Resonancia Magnética Nuclear	25
1.5	Microbiología	25
1.6	Función pulmonar y gases sanguíneos	26
1.7	Tratamiento	27
a)	Medidas de prevención	27
b)	Tratamientos que actúan sobre el aclaramiento ciliar. Terapia inhalatoria	28
-	Uso del nebulizador	30
c)	Tratamiento de las infecciones respiratorias	30
-	Pesquisa microbiológica de las secreciones bronquiales	31
-	Infecciones virales	33
-	Tratamiento de infecciones por microorganismos	34
-	Staphylococcus aureus meticilino sensible	34
-	Staphylococcus aureus meticilino resistente	35
-	Haemóphilus influenzae	36
-	Pseudomonas aeruginosa	37
-	Burkholderia cepacea Complex (BCC)	39
-	Stenotrophomonas maltophilia	40

-	Achromobacter xylooxidans	40
-	Organismos Gram negativos específicos	40
-	Micobacterias no tuberculosas (MNT)	41
-	Hongos: Aspergillus	42
-	Cándida	43
d)	Antiinflamatorios	44
-	Corticoides	44
-	Otros tratamientos	44
e)	Tratamiento con moduladores	44
-	Ivacaftor	45
-	Ivacaftor/Lumacaftor	46
-	Tezacaftor/Umacaftor	46
-	Elexacaftor + Tezacaftor + Ivacaftor (ETI)	47
-	Efectos de los moduladores sobre la leche materna	49
f)	Tratamiento de las complicaciones	50
-	Neumotórax espontáneo	50
-	Hemoptisis	50
-	Hipertensión pulmonar	51
-	Amiloidosis	51
-	Sibilancias recurrentes/Enfermedad severa de pequeñas vías aéreas	52
g)	Hospitalización	53
h)	Rehabilitación respiratoria	55
-	Kinesioterapia respiratoria	56
	Modalidades de técnica de permeabilización de la vía aérea disponibles	56
	Técnicas de movilización y eliminación de secreciones instrumentales y no instrumentales	56
-	Rehabilitación respiratoria	57
	Recomendaciones generales	57
	Entrenamiento físico general	58
	Dispositivos mecánicos	61
	Ejercicio físico	61
1.8	Normas de control de infecciones	62
1.9	Otros tratamientos en Fibrosis Quística	63
-	Oxigenoterapia ambulatoria	63
-	Ventilación no invasiva	63
-	Trasplante pulmonar	63
2.	ASPECTOS GASTROENTEROLOGICO Y NUTRICIONAL	66
2.1	Fisiopatología	66
2.2	Manifestaciones clínicas	66
a)	Páncreas	67
-	Insuficiencia pancreática. Mala absorción intestinal	67
-	Pancreatitis recurrente	67
b)	Intestino	67
-	Ileo meconial	67
-	Síndrome de obstrucción intestinal distal	68
-	Constipación	69
-	Prolapso rectal	70
-	Colonopatía fibrosante	70
c)	Enfermedad hepática y de vías biliares	70
-	Introducción	70

-	Enzimas hepáticas	72
-	Imágenes	72
-	Histopatología	72
-	Rigidez del hígado	73
-	Hipertensión portal	73
-	Manifestaciones biliares	74
-	Malignización del hígado y tracto biliar	74
-	Generalidades del tratamiento de la afectación hepatobiliar	74
-	Indicaciones de trasplante hepático	75
2.3	Consideraciones nutricionales	75
2.3.1	Generalidades	75
2.3.2	Evaluación clínica digestiva y funcional	77
a)	Interrogatorio	77
-	Anamnesis actual	77
-	Anamnesis remota	77
b)	Examen físico	77
-	Examen físico general	77
-	Antropometría	78
-	Mediciones complementarias	78
-	Examen físico segmentario	78
c)	Diagnostico nutricional	78
-	Laboratorio	79
2.3.3	Recomendaciones nutricionales	80
-	Energía	80
-	Vitaminas	81
-	Minerales y electrolitos	82
2.3.4	Suplementos e intervención nutricional	83
-	Alimentación durante el primer año de vida	83
-	Niños de 2 a 5 años	84
-	Periodo escolar y adolescencia	84
-	Nutrición enteral y parenteral	84
2.3.5	Terapia de reposición con enzimas pancreáticas (TREP)	88
-	Dosis de suplementación de enzimas pancreáticas en niños con GQ	88
-	Administración de enzimas pancreáticas	88
-	Eficacia y control de la TREP	89
-	Respuesta inadecuada a la TREP	89
-	Efectos adversos y complicaciones asociadas a la TRP	90
-	Contraindicaciones	90
-	TREP en pacientes tratados con moduladores IFTR	90
2.4	Diabetes relacionada a FQ	90
2.4.1	Clínica de la diabetes relacionada a FQ	92
2.4.2	Tratamiento	92
-	Tratamiento nutricional	92
-	Antidiabéticos orales	93
-	Régimen de tratamiento insulínico	93
-	Monitorización de glicemia y ajustes del tratamiento	94
-	Ejercicio	94
IV.	SEGUIMIENTO DE LAS PERSONAS CON FQ	95
1.	Instrumentos de calidad de vida	96

1.1	Cuestionarios y desenlaces reportados por pacientes (PROMS)	96
1.2	Scores clínicos	96
1.3	Pruebas de función pulmonar	96
1.4	Medidas de la capacidad de ejercicio	97
1.5	Estudios de imagen	97
1.6	Pruebas de función CFTR	98
V.	ADOLESCENCIA	99
VI.	TRANSICION A UN CENTRO DE ADULTOS	100
-	Planificación de la transición	100
-	Formación de los equipos	100
-	Traspaso de la información	101
-	Traslado definitivo al hospital de Adultos	101
VIII.	ENFERMEDAD PULMONAR AVANZADA POR FIBROSIS QUISTICA	102
IX.	CUIDADOS PALIATIVOS Y DEL PACIENTE TERMINAL	104
-	Intervenciones de manejo no farmacológico	104
-	Intervenciones farmacológicas	104
-	Oxígeno paliativo	104
X.	SALUD MENTAL	105
XI.	ANEXOS	106
-	Anexo 1. Toma de muestras bacteriológicas en FQ	107
-	Anexo 2. Muestras respiratorias más frecuentes para estudio bacteriológico	109
-	Anexo 3. Cultivo microbiológico	110
-	Anexo 4. Medios de cultivo para muestras respiratorias	111
-	Anexo 5. Precauciones de bioseguridad	112
-	Anexo 6. Dosis de antibióticos en tratamiento para Micobacterias no tuberculosas	113
-	Anexo 7. Antibióticos inhalados	115
-	Anexo 8. Antibióticoterapia frente a Pseudomonas aeruginosa	116
-	Anexo 9. Escala de Borg	118
-	Anexo 10. Especificaciones técnicas de los nebulizadores	119
XII.	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	120
XIII.	RESOLUCION MINISTERIAL	132

INTRODUCCIÓN

La Fibrosis Quística (FQ), es una enfermedad de origen genético, de evolución crónica con compromiso multisistémico. En los últimos años, la esperanza de vida de pacientes con FQ es mayor debido al diagnóstico precoz a través del screening neonatal (test del piecito en nuestro país), así como a la extensión del conocimiento de la enfermedad, al tratamiento y seguimiento en centros especializados en FQ, sumado al advenimiento de la terapia con moduladores de la proteína CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*, por sus siglas en inglés).

Ascurra y col reportaron entre los años 2015 - 2017 una incidencia por screening neonatal y confirmación diagnóstica con test del sudor en recién nacidos de 1/ 6.591, 1/4.176 y 1 /5.112.

La creación de la Ley 2138/03, que “Crea el Programa de Prevención de la Fibrosis Quística y del Retardo Mental producido por el hipotiroidismo congénito y la fenilcetonuria”, y la ley 5732/16 “Creación del Programa Nacional de Detección Neonatal y su ámbito de aplicación” representaron un avance muy importante ya que permite el tamizaje del 100% de las muestras a nivel país y así como la provisión del tratamiento a las personas con Fibrosis Quística (pcFQ).

En el año 2020, la Ley Nº 6468 crea el “Programa de Atención Integral a Personas con Fibrosis Quística”, el cual designa al Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social como el encargado de proporcionar los lineamientos y mecanismos adecuados para posibilitar la atención integral de las personas que padecen esta enfermedad; entendida como el trato digno e igualitario, la asistencia psicomédico-sanitaria, la educación preventiva y el acceso libre y gratuito al Sistema Nacional de Salud y Bienestar Social. Esta guía fue elaborada por profesionales implicados en los procesos de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pcFQ. Para su redacción se consideró a la primera versión publicada en el año 2009, sobre la que se realizaron modificaciones y se agregaron datos relevantes reportados en los últimos años.

OBJETIVOS

El objetivo principal de esta guía es visibilizar en nuestro país los requerimientos en la Atención Integral de las pcFQ, a través de pautas ya establecidas en centros internacionales de referencia y mayor experiencia, extrapoladas a nuestro medio para facilitar la homogeneidad de la práctica clínica en base a la evidencia científica disponible.

Con este documento de atención actualizada e interdisciplinaria, el Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social (MSPyBS) pretende cumplir con el objetivo del acceso universal a una asistencia oportuna, especializada, integral y con protocolos consensuados.

IMPORTANCIA Y REQUISITOS DE UN CENTRO MULTIDISCIPLINARIO DE FIBROSIS QUÍSTICA (CMFQ)

La atención proporcionada pcFQ por parte de un equipo de profesionales con experiencia, es esencial para su manejo y para la obtención de buenos resultados. El cuidado recibido en los CMFQ se asocia con una mayor supervivencia y calidad de vida.

Para optimizar los cuidados proporcionados, los CMFQ deben contar con una Unidad Pediátrica y una Unidad de Adultos, que garantice un proceso de transición de los niños a la Unidad de Adultos. El Coordinador del CMFQ es el responsable de la coordinación e integración de las dos Unidades.

Según parámetros internacionales, los CMFQ, deben atender al menos 100 pacientes o 50 en caso de dispersión geográfica o baja prevalencia. Aquellos centros con menor número de pacientes deberían estar vinculados a un CMFQ complejo con la suficiente experiencia y recursos. Esto puede permitir, en determinadas situaciones, efectuar revisiones clínicas, realizar pruebas complementarias y administrar tratamientos en estos centros locales, siguiendo las

recomendaciones de los profesionales de la unidad de referencia y con posibilidad de consulta inmediata y supervisión directa. Se recomienda que el paciente acuda para una valoración en el CMFQ al menos 2 veces al año.

✓ COMPOSICIÓN DEL GRUPO DE TRABAJO

Es esencial dar una definición clara de las funciones de cada especialista de la Unidad Especializada, aunque puedan existir entrecruzamientos entre los diferentes expertos con tareas comunes en muchos casos. Un CMFQ, debe estar compuesto por:

- **Neumólogo:** Es el Coordinador del CMFQ, por la gran importancia que tiene la patología respiratoria en esta enfermedad. Debe dirigir al resto del equipo clínico y fomentar la formación y actualización de los miembros de la unidad. Debe decidir sobre las necesidades y prioridades del CMFQ para brindar una atención médica de calidad. Debe coordinar la transición de la edad pediátrica a la de adultos. Es el encargado de prescribir los inmunomoduladores, según las indicaciones consensuadas en la presente guía.
- **Gastroenterólogo y Especialista en Nutrición:** Es responsabilidad de estos especialistas establecer un adecuado estado nutricional, sobre todo en etapas con una especial predisposición a padecer problemas nutricionales. Por ello, el gastroenterólogo y el especialista en nutrición van a ser los responsables de la implantación de un programa de tratamiento individualizado para conseguir un crecimiento y desarrollo óptimos.
- **Especialista en medicina interna pediátrica y adultos:** Se encargará de la evaluación integral y manejo de patologías prevalentes por curso de vida.
- **Rehabilitador - Fisioterapeuta:** es el responsable de organizar un programa de rehabilitación a estos pacientes de una forma individualizada, intentando conseguir la máxima actividad física y social con la mayor autonomía posible según el estadio de la enfermedad.
- **Psicólogo:** Los psicólogos clínicos deben formar parte de los CMFQ, ya que tienen experiencia en trabajar con pacientes y sus familias para afrontar mejor las dificultades inherentes a una enfermedad crónica.
- **Enfermería:** coordina y relaciona el equipo asistencial con el paciente y su familia, son el primer contacto que tiene el paciente para lo cual requiere dedicación a tiempo completo.
- **Trabajador social:** Será función primordial mantener y promover el bienestar emocional del paciente y de su familia.
- **Otros especialistas:** La afectación multisistémica de la enfermedad y la presencia de complicaciones hacen que las interconsultas con otros especialistas o unidades sean frecuentes. Es importante que también tengan experiencia en FQ, pues deben hacer una valoración orientada a las manifestaciones clínicas asociadas a esta enfermedad y una búsqueda activa de sus complicaciones. Las principales especialidades relacionadas son: infectólogo, Otorrinolaringología, Endocrinología, Cirugía torácica y Cirugía general, Obstetricia y Ginecología, Reumatología, especialista en imágenes, Químico farmacéutico, genetista, psiquiatra, entre otros.

✓ REQUISITOS ESTRUCTURALES

- El CMFQ debe tener un espacio físico propio para consultas programadas, acorde al volumen de pacientes y a la política de segregación.
- Debe existir una planificación estratégica para prevenir infecciones cruzadas entre los pacientes, evitando el contacto entre todos los pcFQ, tanto en la consulta como en salas de espera (farmacia, radiología, etc.).
- En las visitas a consulta, todos los pacientes tomarán medidas de aislamiento para evitar contagios (uso de mascarilla, guantes, bata). El CMFQ debe contar con una unidad de Hospitalización con el suficiente número de camas y la disponibilidad para poder ingresar a pacientes no urgentes en menos de 7 días y a los urgentes en menos de 24 horas.
- En ingresos hospitalarios no deben compartir habitación ni baños con otros pacientes, con habitaciones individuales con aseo y aislamiento respiratorio. En caso de internaciones prolongadas (más de 14 días), prever seguimiento escolar y laborterapia.

- El CMFQ debe tener una capacidad diagnóstica completa, lo que incluye:
 1. Test del Sudor usando la técnica cuantitativa de pilocarpina.
 2. Pruebas de Genética
 3. Pruebas de función pulmonar, incluyendo medición de volúmenes pulmonares.
 4. Disponibilidad permanente y continua de: Microbiología, Química de sangre, Hematología, Radiología.
 5. Servicio de kinesiología respiratoria permanente y continuo.
 6. Los pacientes y familias deben tener acceso al CMFQ para consejo y cuidados de rutina y de emergencia.

✓ CONCLUSIONES

- Es fundamental el trabajo transdisciplinar para conseguir los objetivos planteados. Con la puesta en marcha de estos equipos se mejora la calidad de vida del enfermo, su entorno familiar y social incrementando sobremanera la supervivencia.
- El objetivo global de todo equipo especializado consiste en incrementar la participación de padres y pacientes en el control de la enfermedad y aumentar la asistencia fuera del hospital con la finalidad de mejorar su calidad de vida sin olvidar en ningún momento la estabilidad del grupo multidisciplinar.
- La instauración de consultas transicionales de paso a Unidades/Centros de Adultos son cuestiones de extraordinaria importancia que deben ser promovidas.
- Una ventaja de los CMFQ es disponer de un historial clínico unificado para realizar intervenciones precoces que puedan enlentecer la progresión de la enfermedad y favorecer el proceso de transición.
- Fomentar la educación médica continua con asistencia a reuniones científicas, así como la participación en ateneos de casos clínicos y elaboración de trabajos de investigación-
- La enfermería especialista en FQ tiene un papel relevante en la unidad, con labores específicas y participación activa en todo el proceso de la enfermedad.

GUIA CLÍNICA

I. GENERALIDADES

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad autosómica recesiva, con incidencia reportada de 1/8000 en hispanos, causada por la mutación de un gen que codifica el canal clorhídrico transmembrana denominado regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), que regula el transporte de aniones en glándulas de secreción externa.

El mecanismo fisiopatológico básico fue esclarecido a través del descubrimiento del gen mutado de la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la FQ (CFTR por sus siglas en inglés) en 1989 y de la función de la proteína natural (wild- type) CFTR en 1992 (Figura 1).

Actualmente, existen más de 1900 mutaciones y cerca de 2/3 de los casos corresponden a la variante **F508del**. La prevalencia difiere entre las poblaciones, así en Latinoamérica cada país posee un variado espectro. La disfunción del gen CFTR afecta principalmente a las células epiteliales, aunque existen evidencias de que las células inmunes ejercen también un papel importante.

La FQ afecta a varios sistemas corporales, y la morbi-mortalidad está causada principalmente por infecciones recurrentes y discapacidad respiratoria progresiva.

La incidencia depende del ambiente, la consanguinidad, las variaciones fenotípicas derivadas del tipo de mutación y del grupo étnico. Debido a la heterogeneidad étnica se observa amplia variación a nivel mundial. En Latinoamérica se reportan incidencias de 1/3.900, 1/6.573, 1/8.500 y (3,5-7)1/14.000 nacidos vivos.

Un conocimiento más amplio de esta enfermedad ha permitido una mayor capacitación del personal de blanco, con mejores programas de screening neonatal, diagnóstico molecular entre otros, los cuales contribuyeron al progreso en el diagnóstico precoz y tratamiento oportuno. A pesar de ello, el sub diagnóstico queda como desafío.

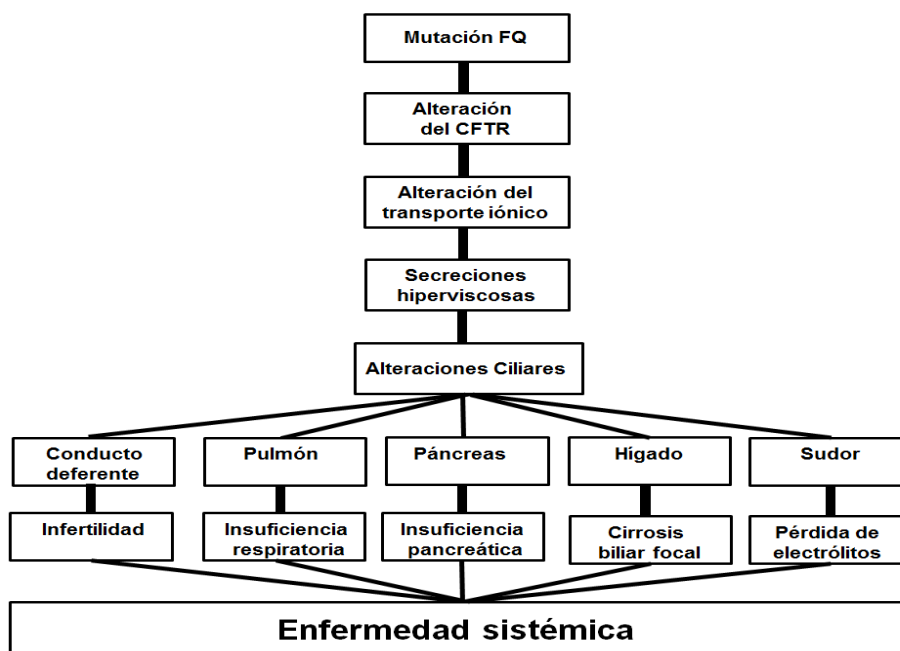


Figura 1. Secuencia de eventos desde las mutaciones genéticas hasta el compromiso de diferentes órganos.

II. DIAGNÓSTICO

1- Generalidades:

La prueba del sudor continúa siendo hoy la herramienta más útil para el diagnóstico de FQ a partir de la pesquisa y presentación clínica.

El diagnóstico de “Fibrosis Quística probable” se establece ante la presencia de al menos una de las características fenotípicas mencionadas en la Tabla 2. Actualmente la sospecha diagnóstica de FQ en los países donde existe pesquisa neonatal se realiza por Test del Piccito.

Tabla 1. Manifestaciones Fenotípicas más comunes según edad.

RECIEN NACIDO	MENORES DE 2 AÑOS	NIÑOS	ADOLESCENTES Y ADULTOS
-Ileo meconial. -Ictericia prolongada. -Tos -Taquipnea persistente. -Escasa ganancia ponderal.	-Fallo de medro. -Esteatorrea. -Infección respiratoria recurrente. -Bronquiolitis. -Atelectasia. -Edema-Hipoproteinemia. -Prolapso rectal. -Síndrome de pérdida sal.	-Síndrome de malabsorción. -Fallo de medro. -Tos crónica. -Infecciones respiratorias recurrentes. - Bronquiectasias. -Cultivo de secreción traqueal positivo para <i>Staphylococcus Aureus</i> o <i>Pseudomonas</i> . -Pólipos nasales. -Diagnósticos de FQ familiar.	-Pólipos nasales. -Sinusitis crónica/bronquiectasias. -Hipocratismo digital. -Azoospermia. -Cirrosis biliar. -Diabetes. -Litiasis vesicular.

Modificado de Cystic Fibrosis Adult Care. Consensus Conference Report. Chest 2004; 12; 1-39.

2- Pesquisa neonatal:

Con el objeto de prevenir la detección tardía de la enfermedad, fueron creados los programas de pesquisa o screening neonatal que al ser aplicados rápidamente permiten sospechar la enfermedad y confirmarla antes que los síntomas aparezcan.

El diseño del protocolo debe reflejar las características de la población, la prevalencia de la enfermedad, condiciones socioeconómicas, mutaciones encontradas, capacidad instalada para hacer el seguimiento luego del diagnóstico y de aportar el tratamiento necesario.

✓ TRIPSINA INMUNORREACTIVA (TIR)

La Tripsina Inmuno Reactiva (TIR), es una familia de moléculas producida por el páncreas exócrino y está constituida por tripsina y distintas formas de tripsinógeno indistinguibles desde el punto de vista inmunológico, de las cuales, en condiciones normales, menos del 0,1% de la producción diaria alcanza la circulación, siendo la principal vía de eliminación el riñón.

Forma parte de la pesquisa neonatal y es una herramienta de sospecha de FQ, cuyos valores se encuentran aumentados en las primeras 48 a 72 horas de nacimiento en pcFQ.

Si bien la TIR se encuentra aumentada en las pcFQ, también se ha observado un incremento de TIR en individuos normales con inmadurez del sistema ductular y en neonatos con otras patologías como: trisomías 13, 18 y 21, infecciones congénitas (citomegalovirus y otras subclínicas), insuficiencia renal, perfusión pancreática deficiente y atresia intestinal. Por otro lado, se ha descrito que el estrés perinatal puede ser responsable hasta del 25% de los casos falsos positivos.

¿Por qué aumenta la TIR?

Existirían dos mecanismos principales que explican el aumento de TIR en neonatos con FQ:

- Regurgitación de sangre por obstrucción de los ductos pancreáticos a consecuencia de la acumulación de moco viscoso, con lo cual se produce un incremento en la presión intraductal. Esta regurgitación se ve potenciada aún más por la incrementada permeabilidad de los ductos con respecto al normal en presencia de un fluido intraluminal que contiene mayor concentración de TIR que en condiciones normales.
- Estimulación persistente y máxima del páncreas durante los primeros días de vida por mecanismos neurales endócrinos y parácrinos, desencadenada por el cambio de alimentación placentaria a enteral. Esta estimulación sufre una transición gradual después de 2 a 3 semanas al tipo del adulto normal.

El aumento de TIR no se asocia con la presencia de signos y síntomas clínicos. Además, este incremento no es permanente a lo largo del tiempo, y depende principalmente del grado de afectación del páncreas, el cual va sufriendo un proceso progresivo de acumulación de secreciones viscosas en los ductos y ácinos, degradación del tejido acinar y sustitución del tejido pancreático funcional por tejido graso y fibroso, lo cual hace que con el transcurso de los días el mismo deje de producir TIR.

Recolección de muestras y consideraciones especiales:

- El test del piccito: es un análisis que deben realizarse todos los recién nacidos. Las muestras de sangre deben ser recolectadas idealmente entre las 24 horas y el 7º día de vida del recién nacido, siendo las mismas que se utilizan para la pesquisa de fenilcetonuria e hipotiroidismo congénito. Más allá de los 30 días de vida del recién nacido, un resultado normal no descarta la patología y carece de valor diagnóstico, puesto que el páncreas pierde su capacidad de producir TIR.
- Estabilidad de la TIR (tripsina inmunorreactiva) en muestra de sangre periférica (MSPF): la TIR conservada y transportada en MSPF y a temperatura ambiente presenta estabilidad relativa; comienza a destruirse progresivamente pasadas 2 semanas de efectuada la recolección, por lo cual un resultado normal en estas circunstancias, carece de valor diagnóstico. Por este motivo, debe asegurarse que las muestras sean recibidas y analizadas en el laboratorio dentro de los 15 días del momento de su recolección.

✓ ESTRATEGIAS DE PESQUISA NEONATAL

Se han establecido diferentes estrategias y protocolos de cribado neonatal de FQ, entre los cuales están:

- **Protocolo TIR/TIR:** El segundo TIR se debe realizar entre 2 y 3 semanas de vida. Después del mes la prueba no tiene validez. En caso de ser elevado, el diagnóstico de FQ se confirmará con Test del Sudor y/o Estudio genético. Sensibilidad menor de 83% y valor predictivo positivo 10 a 20%. (Utilizado en Paraguay).
- **Protocolo TIR/ADN:** Tras una determinación de TIR elevada se realiza un estudio genético de la misma sangre del talón con la determinación de las mutaciones con mayor prevalencia en nuestro medio. En el caso que el estudio genético inicial presente una mutación en alguno de los alelos y/o presente un test del sudor dudoso o alterado, se amplía el estudio genético mediante la extracción de sangre periférica en el niño y sus progenitores. Tiene un Alto Valor predictivo, pero tienen la desventaja de detectar portadores sanos y mutaciones sin valor clínico.
- **TIR/PAP (Proteína asociada a pancreatina):** Se consideró positiva si $TIR \geq 100 \mu\text{g/litro}$ y $PAP \geq 1,6 \mu\text{g/L}$ o $TIR \geq 60 \mu\text{g/L}$ y $PAP \geq 3 \mu\text{g/L}$. Parece ser más eficiente que el TIR/TIR, porque reduce el tiempo para la confirmación de la enfermedad en caso de pesquisa positiva y no requiere recitación del RN. Sensibilidad de 80 a 100% y valor predictivo positivo de 4 a 8%.

El diagnóstico de la enfermedad a medida que aumenta el número de mutaciones en el gen CFTR descritas es complejo, y los límites que definen los subgrupos afectados se difuminan. En este sentido, el grupo de trabajo europeo de cribado neonatal de FQ ha propuesto recientemente el término *Prueba de fibrosis quística positiva, no concluyente* (siglas en inglés CFSPID) que incluye: RN con 2 mutaciones en CFTR (solo una de ellas causante de FQ) y valores de Cloro en sudor normales y RN con una o ninguna mutación en CFTR y valores intermedios de Cl en el sudor.

Finalmente debemos mencionar que ningún protocolo de pesquisa es ideal y puede tener falsos negativos y positivos. En síntesis, todo niño o niña con clínica sugestiva de fibrosis quística aún con valores de la TIR dentro de la normalidad, debe realizarse el test del sudor para descartar o confirmar el diagnóstico.

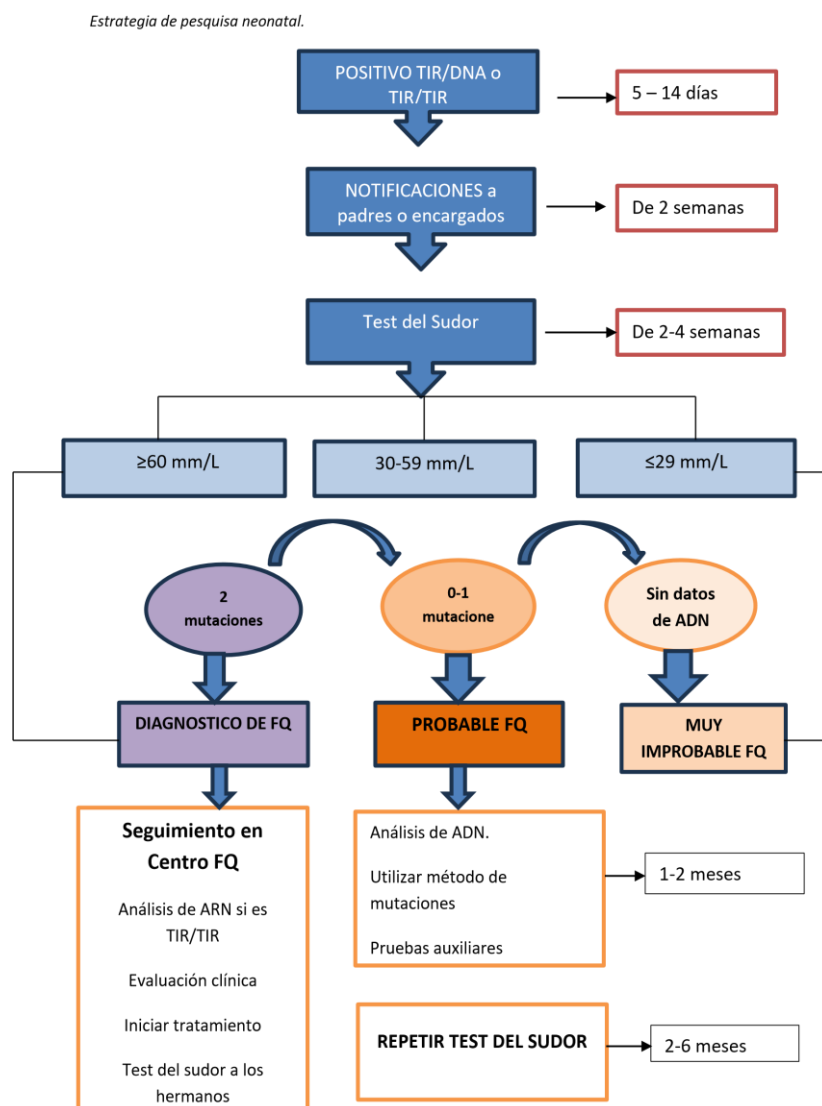
Es así que, en presencia de una pesquisa neonatal positiva o síntomas clínicos de FQ o historia familiar de FQ, se establece lo siguiente:

- **FQ confirmada:** Con determinación de cloruro en sudor ≥ 60 mmol/L o identificando 2 mutaciones causantes de FQ y prueba del sudor con cloruro > 30 mmol/L.
- **FQ probable:** Cuando los valores de cloruro en sudor estén en el rango de 30-59 mmol/L en dos determinaciones diferentes. En estos casos, se deberá realizar el estudio extendido de mutaciones de CFTR, secuenciación y/o análisis funcional (Diferencia de Potencial nasal - DPN o medición de Corriente Intestinal-MCI).
- **FQ improbable:** cuando el valor de cloruro en sudor esté por debajo de 30 mmol/L. En términos generales descarta diagnóstico. Ante fuerte sospecha clínica reevaluar por especialista.

A partir del año 2015 se logra la pesquisa de todos los recién nacidos que nacen o acuden a los Servicios dentro de la Red del MSPyBS, a través del test del piecito, lo que permite conocer la prevalencia de la FQ en la población paraguaya.

La estrategia utilizada en el Programa para la Detección Neonatal (Test del piecito) en Paraguay es TIR/TIR (Figura 2).

Figura 2. Estrategia de pesquisa neonatal TIR/TIR



3- LABORATORIO

En 1995, la Organización Mundial de la Salud (O.M.S) publicó criterios de sospecha diagnósticas de FQ a distintas edades (mencionados en la Tabla 1), los cuales deben ser tenidos en cuenta para decidir a qué pacientes solicitar el Test del sudor.

a) Test del Sudor:

Es el examen fundamental para la comprobación diagnóstica, la prueba se basa en la determinación laboratorial de la concentración de cloro (Cl) y si es posible, también de sodio (Na) en muestras de sudor. La única determinación validada y considerada “patrón oro”, es el Test cuantitativo de iontoforesis con pilocarpina.

La solicitud debe ser hecha desde la sospecha clínica, un resultado de pesquisa neonatal positiva o historia familiar de FQ. El examen puede ser realizado desde las 72 horas de vida en recién nacido, a partir de las 36 semanas de gestación, con peso corporal mayor a 2 kg. La familia debe recibir indicaciones por escrito sobre cómo preparar al bebe para la obtención de una buena muestra.

Por otra parte, el Consenso de la Cystic Fibrosis Foundation (CFF) de Estados Unidos establece un intervalo de normalidad para los niveles de cloro en sudor diferentes según la edad.

Así, en lactantes concentraciones menores o igual a 29 mEq/L son normales y las de 30 a 59 mEq/L son limítrofes. En pacientes mayores se acepta como normales concentraciones hasta 29 mEq/L, límite de 30 a 59 mEq/L y diagnóstico confirmado de FQ cifras > o iguales a 60 mEq/L. En referencia a los adultos, se menciona que se requieren de más estudios sobre los límites de la normalidad de los niveles de cloro en sudor ya que en recientes estudios de individuos sanos se ha reportado un 1% de individuos con valores > a 60 mEq/L.

Esta prueba se realiza en la Red de Laboratorios del MSPBS.

El test del sudor consta de tres fases:

- 1) Estimulación del sudor por iontoforesis con pilocarpina (QPIT).
- 2) Recogida del sudor.
- 3) Análisis cuantitativo de la concentración de cloruros o cloruros y sodio e interpretación bioquímica de los resultados.

✓ Estimulación y recogida del sudor:

La estimulación en piel sana por iontoforesis con pilocarpina, brazos o muslos. Existen dos métodos para la recolección del sudor:

- Método de Gibson y Cooke: recolección del sudor en un papel de filtro o gasa pre pesada (peso mínimo del sudor 100 mg).
- Recolector desechable Macroduct: volumen mínimo exigido 15 microlitros. Este método es el más recomendado por su fácil aplicación.

✓ Análisis de la muestra:

Se recomiendan:

- 1) Técnica de Schales y Schales o
- 2) Cloridómetro digital para cloruros y fotometría de llama para sodio. La cuantificación de Cloro por el método de coulometría (Cloridómetro), determina sólo éste ión.

Actualmente en los centros de referencia, se utiliza para la titulación del cloro el Cloridómetro digital, que mediante coulometría, esto es la titulación del cloruro de plata que se forma ante la exposición de un electrodo de plata a una solución que contiene cloro, determina su valor en la muestra de sudor recolectada.

El hallazgo de un Cl > 60 mEq/l tiene una sensibilidad y especificidad próximas al 100% para el diagnóstico de FQ.

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, debido a que pueden producirse resultados falsos.

✓ Consideraciones prácticas

Recordar que los resultados del test del sudor pueden ser afectados por el estado nutricional e hidratación del paciente, uso de mineralocorticoides, estado de la piel (eczema, rash) y edad, ya que éstas condiciones afectan la concentración de electrolitos en sudor. La desnutrición, deshidratación, eczema y rash pueden aumentar la concentración de electrolitos, mientras que el edema y la administración de mineralocorticoides pueden disminuirla. (Tabla 2).

Tabla 2. Patologías que pueden estar asociadas a electrolitos elevados en sudor*

- Pseudohipoaldosteronismo congénito
- Insuficiencia suprarrenal no tratada
- Hipotiroidismo no tratado
- Síndrome de Klinefelter
- Mucopolisacaridosis tipo I
- Diabetes insípida nefrogénica
- Glucogenosis tipo I
- Déficit de glucosa-6 fosfato deshidrogenasa
- Fucosidosis
- Colestasis familiar (enfermedad de Byler)
- Síndrome de Mauriac
- Malnutrición proteico - calórica
- Síndrome nefrótico
- Infusión de prostaglandina E1 a largo plazo
- Displasia ectodérmica
- Dermatitis atópica
- Disautonomía familiar

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

Se debe repetir la prueba del sudor:

- Siempre que sea positiva.
- Cuando el resultado se encuentra en el intervalo dudoso.
- Cuando la evolución clínica no es la esperada.

b) Diagnóstico molecular

La FQ tiene un patrón de transmisión autosómico recesivo. Lo que significa que al hacer un diagnóstico molecular tendríamos que encontrar los 2 alelos del gen CFTR alterados.

La caracterización del gen CFTR en 1989, abrió la posibilidad del diagnóstico molecular al paciente y su entorno familiar, propiciando la detección de portadores, el diagnóstico prenatal y en los últimos años el diagnóstico preimplantacional. La caracterización de las variantes patogénicas permite también predecir el pronóstico e indicar la utilización de medicamentos específicos según la variante patogénica.

El Gen posee unos 1480 pares de bases distribuidos en 27 exones codificantes. Una variante patogénica por cambio de una sola base, puede ser suficiente para perjudicar la proteína y causar FQ cuando se encuentra en homocigosis o heterocigosis compuesta. En la mayoría de los casos se ha podido ver que el defecto es debido a la ausencia de un aminoácido denominado fenilalanina, en la posición 508 (mutación Delta F508). Esta alteración o defecto, ha sido encontrado en el 75% de los cromosomas FQ a nivel mundial, pero se han descrito más de 2500 variantes patogénicas posibles que varían ampliamente según el origen étnico y la localización geográfica de cada población.

En Paraguay, la variante **F508del** está presente en 82,5% de las personas con FQ, presentándose en 60,5% en homocigosis. Un grupo de tan sólo 23 variantes aparece con frecuencias individuales superiores al 1% y el resto son muy raras o, en algunos casos, características de un determinado grupo poblacional. Por tanto, la detección de dos alelos mutados (una variante en cada copia del gen CFTR) constituye un diagnóstico de certeza molecular, mientras que la no detección de 2 variantes patogénicas o probablemente patogénicas no excluye la patología.

La identificación del Gen y sus variantes patogénicas también ha permitido el estudio de la correlación fenotipo/genotipo mediante el análisis de la relación de las diferentes variantes presentes con la expresión clínica de la enfermedad. Si el F508del, determina la forma clínica clásica, las otras variantes determinan una amplia variabilidad de formas clínicas.

Desde un punto de vista funcional, las variantes se agrupan en seis Clases del I al VI. 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). Las variantes de clases IV, V y VI, en cambio, producen proteínas que tienen una cierta actividad residual. Otro tipo de variante patogénica en proceso de estudio y consenso (Clase VII) provocaría la ausencia completa de transcripción del ARNm. 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 variantes de clase I, II, III y VI están asociadas a una expresión grave de la enfermedad, que incluye la insuficiencia pancreática. Algunas variantes de clase III y las de clase IV se asocian a formas de la enfermedad con insuficiencia pancreática y las de clase V manifestaciones leves o, incluso monosintomáticas (formas no clásicas), entre las que se encuentra la ausencia congénita de conductos deferentes. Últimamente, un número significativamente alto de jóvenes y adultos han sido diagnosticados en forma tardía debido a una expresión atípica de la FQ, lo que en parte podría ser explicado por la presencia de variantes consideradas leves.

Tabla 3. Clases de variantes CFTR

	Normal	I	II	III	IV	V	VI
	Cl ⁻ Cl ⁻ Cl ⁻ Cl ⁻				Cl ⁻ Cl ⁻	Cl ⁻ Cl ⁻	Cl ⁻ Cl ⁻
Defecto molecular		No hay síntesis CFTR	Falla de tráfico de CFTR desde el Golgi	Falla en la regulación del canal	Caída de conductancia del canal	Disminución de síntesis de CFTR	Disminución de estabilidad de CFTR
Prevalencia*		10%	88%	4%	< 2%	Raro	Raro
Tipo de mutación		Mutaciones sin sentido	Delección de aminoácidos	Cambio de aminoácidos		Defectos de empalme	Delección de aminoácidos
Principales mutaciones		G542X W1282X R553X R1162X	F508del I507del N1303K M1101K	G551D G551S S1255P G178R	R117H R347P R334W R1070W	A455E 3272-26A>G 3849+10kb C>T	4326delTC Gln1412X 4279insA

*Nota. Adaptado de Deletang K, Taulan-Cadars M. Splicing mutations in the CFTR gene as therapeutic targets *Gene Therapy* (2022) 29:399-406.

El creciente conocimiento de la etiología y la patogenia de la enfermedad a nivel molecular motivaron el desarrollo de nuevas estrategias fármaco-terapéutica orientado a corregir la disfunción del gen, por lo que la genotipificación de las pcFQ adquiere también importancia para la futura aplicación de tratamientos específicos de acuerdo a la clase de variante (terapia alelo-específica).

La demostración de 2 variantes en personas con fenotipos atípicos y valores de cloro en sudor intermedio o normal reafirma la necesidad de realizar análisis moleculares. Esta información es crucial para la confirmación diagnóstica y el asesoramiento genético.

✓ Condiciones de la muestra:

Se recomienda obtener una muestra de 3 cc 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.

✓ Situaciones para solicitar estudio molecular:

- Confirmación del diagnóstico en casos dudosos (valor de cloro en sudor intermedio o límite).
- Definición genotípica de pcFQ.
- Detección de portadores asintomáticos, con antecedentes familiares.
- Diagnóstico de formas con presentación atípica.
- Diagnóstico prenatal en biopsia de vellosidades coriónicas o amniocentesis.
- Diagnóstico preimplantación.

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 estrategias terapéuticas.

c) Diferencia de Potencial nasal y Medición de la corriente intestinal (NPD):

Para pacientes con resultados no concluyentes de pruebas de ADN y cloruro en el sudor, la medición de NPD se puede utilizar para evaluar más a fondo la disfunción CFTR. En pacientes con síntomas clínicos, una NPD claramente anormal es suficiente para diagnosticar FQ.

Este método no se encuentra disponible en Paraguay.

4- ASESORAMIENTO GENETICO Y DIAGNOSTICO PRENATAL

El asesoramiento genético es un proceso de comunicación que tiende a proporcionar el máximo de comprensión de la enfermedad y sus implicancias (médicas, escolares, laborales, entre otras), su riesgo de ocurrencia o recurrencia y las diversas opciones reproductivas posibles. Los principios fundamentales del asesoramiento genético son: diagnóstico de certeza, asesoramiento no directivo, verdad, privacidad y confidencialidad.

*EL riesgo de recurrencia con la misma pareja es del 25% en cada embarazo.
En caso de que se tenga hijos con una nueva pareja se debe saber el estado de portador de esta.*

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

✓ Comunicación a los padres

- En etapa de sospecha, ante la presencia de una prueba de TIR positiva, en un recién nacido o de la sospecha clínica de la enfermedad, el médico tratante debe enfatizar la necesidad de confirmar el diagnóstico a través de los exámenes complementarios, antes de angustiarnos innecesariamente, dada la presencia de un porcentaje de casos falsos positivos.
- Con el diagnóstico de certeza, se debe brindar un adecuado y actualizado asesoramiento genético o derivar a un genetista clínico.

✓ Detección de portadores sanos

El análisis molecular de los familiares de primer grado de un afectado puede identificar a los portadores sanos, a través de secuenciación genética del gen CFTR. Cuando se identifica un portador se debe derivar a un genetista.

✓ Diagnóstico prenatal

Puede realizarse en muestras obtenidas por biopsia de vellosidades coriales a partir de las 11 semanas de gestación, en líquido amniótico a partir de las 16 semanas o de sangre de cordón a partir de las 20 semanas en busca de las variantes patogénicas ya conocidas en el núcleo familiar o bien por análisis molecular de gen completo.

Es importante consignar que la búsqueda directa de la variante podría utilizarse también para el diagnóstico preimplantatorio, con análisis extra de alteraciones satélites en ambos progenitores.

III. EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO POR APARATOS Y SISTEMAS

1. ASPECTO RESPIRATORIO

1.1 CLÍNICA

En cada control se examinará al paciente y registrará:

- la presencia de síntomas respiratorios (tos, cambios en la cantidad o la coloración de la expectoración, tolerancia al esfuerzo, etc.).
- el incremento ponderal o la presencia de problemas digestivos. Teniendo en cuenta las constantes vitales, el peso y la talla con sus correspondientes percentiles o Desvío Estándar (DE).
- anomalías en la auscultación pulmonar y signos de insuficiencia respiratoria: tórax abombado, cifosis, tiraje, cianosis, acropaquias.

1.2 EXACERBACIÓN RESPIRATORIA

Se presentan en el curso de la enfermedad y no necesariamente se manifiestan con síntomas respiratorios, en ocasiones solo se advierte un estancamiento ponderal o pérdida de apetito. Se sospecha ante la presencia de dos o más de los siguientes síntomas y signos clínicos:

- Aumento de la tos y/o secreciones bronquiales
- Cambio en el volumen, apariencia y color de la expectoración, aparición de hemoptisis
- Aumento de la frecuencia respiratoria o de la disnea
- nuevos hallazgos en la auscultación pulmonar
- Deterioro de las pruebas de función pulmonar (caída del VEF1 \geq 10% y/o reducción de 2 o más puntos en la saturación de O₂) o nuevos infiltrados en la radiografía de tórax
- Pérdida del apetito, decaimiento, baja de peso
- Fatiga o disminución de la tolerancia al ejercicio
- fiebre mayor a 38°
- leucocitosis o aumento de la velocidad de sedimentación globular

En todos los casos tomar cultivo de la expectoración. También es necesario iniciar un tratamiento antibiótico, con el fin de restablecer la situación clínica y funcional previa del paciente.

No descartan el diagnóstico de exacerbación: la ausencia de fiebre y de hallazgos al examen pulmonar, la falta de cambios en la radiografía de tórax y la presencia de un hemograma o reactantes de fase aguda dentro de la normalidad. Las exacerbaciones múltiples conllevan riesgo de declinación de la funcionalidad pulmonar.

1.3 CLASIFICACIÓN DEL GRADO DE AFECTACIÓN

Los puntajes clínicos permiten cuantificar individualmente la severidad de la enfermedad, así como establecer su pronóstico, pero no determinan el manejo de cada paciente. Existen varios sistemas de puntuación siendo los de Shwachman-Kulczicky (Tabla 4) y Brasfield los aceptados universalmente para la categorización del grado de afectación.

Si los puntajes de Shwachman-Kulczicky y Brasfield no establecen el mismo grado de severidad, se debe considerar el más grave. Además, si el puntaje establece un grado de severidad como leve, pero el paciente tiene insuficiencia pancreática, debe ser catalogado inmediatamente como moderado (Tabla 5).

Finalmente, los pacientes infectados crónicamente con *P. aeruginosa* deben ser clasificados en un grado superior de severidad al que se les asignó el puntaje inicialmente.

SCORE DE SCHWACHMAN – KULCZICKY.

Útil en evaluación anual. Cada área recibe puntuación, luego se clasifica el total en:

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

Tabla 4. Score de Scwachman-Kulczicky

PUNTAJE	ACTIVIDAD GENERAL	ACTIVIDAD FISICA	NUTRICION	HALLAZGO Rx
25	Actividad normal completa, asistencia escolar periódica.	Sin tos, MV presente SRA, FC y FR normal, buena postura	Peso y talla \geq p 25 Deposiciones normales, buena masa muscular y tono.	Normal y campos limpios
20	Falta tolerancia, cansado al final del día, buena asistencia escolar.	Tos ocasional, FC normal, hiperinsuflación mínima, MP presente SRA, sin hipocratismo.	Peso y talla p 15 y 20, deposiciones levemente anormales, buena masa muscular y tono.	Acentuación mínima de imágenes broncovascular, hiperinsuflación inicial.
15	Descansa en forma voluntaria, se cansa fácilmente post-ejercicio, regular asistencia escolar.	Tos ocasional y sibilancias, aumento de FR, hiperinsuflación leve, hipocratismo inicial	Peso y talla \geq p 3. Deposiciones frecuentemente anormales, abundantes y pastosas, distensión abdominal mínima, tono muscular y masa disminuida.	Hiperinsuflación leve, aumento de imágenes broncovasculares, atelectasias aisladas.
10	Enseñanza en domicilio, disnea posterior a caminata corta, descanso frecuente.	Tos frecuente, generalmente productiva, hipocratismo moderado, hiperinsuflación moderada, sibilancias y crujidos, retracción.	Peso y talla \leq p 3. Deposiciones, abundantes y pastosas, distensión abdominal leve a moderada, Masa muscular y tono francamente reducidos.	Hiperinsuflación moderada, atelectasias difusas y áreas de infección.
5	Ortopnea, se mantiene en cama o sentado.	Taquipnea, taquicardia, crisis tos severa, crujidos extensos. Cianosis, signos de insuficiencia cardiaca, hipocratismo severo	Malnutrición marcada, abdomen protuberante, prolapso rectal, deposiciones abundantes y esteatorreicas	Hiperinsuflación severa, atelectasia lobar y bronquiectasias, nódulos y quistes, neumotórax y cardiomegalia.

FC: frecuencia cardiaca; FR: frecuencia respiratoria; MV: murmullo vesicular; SRA: sin ruidos sobreagregados.

1.4 ESTUDIOS DE IMAGEN

✓ RADIOGRAFÍA DE TÓRAX:

En los niños más pequeños o en las formas más leves de la enfermedad la Radiografía de Tórax puede ser normal, no obstante, se recomienda realizarla al momento del diagnóstico. La hiperinsuflación constituye el primer cambio radiográfico discernible, que puede ser inicialmente reversible con el tratamiento. A medida que la enfermedad progresa, aparecen otros signos como aumento de prominencia de la trama broncovascular e incluso bronquiectasias, según la gravedad.

Es aconsejable emplear un sistema de puntuación para evaluar las alteraciones radiológicas. Los más utilizados son el de Crispin-Norman, el Brasfield (Tabla 5) y el Northern CFS score que solo precisa la proyección anteroposterior.

Tabla 5. Puntaje Radiológico de Brasfield modificado

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 BRONQUIAL	Densidades lineales por prominencia broncoparabronquial; se ven como líneas de densidad paralelas, a veces ramificándose, otras como tapones "terminales", con engrosamiento de la pared bronquial.	5: AUSENTE 4 3 2 gravedad en aumento 1 0
LESIONES QUÍSTICAS NODULARES	Densidades pequeñas redondeadas y múltiples, de 0,5 cm de diámetro (o mayores), con centros translúcidos, radiopacos (no relacionadas con las habituales del hilio): son "nódulos confluentes" no clasificados como lesiones.	5: AUSENTE 4 3 2 gravedad en aumento 1 0
LESIONES GRANDES	Atelectasia segmentaria 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 2 gravedad en aumento 1 0: Complicaciones: neumotórax, cardiomegalia, etc.

✓ TCAR DE TÓRAX:

La Tomografía Computarizada de Alta Resolución (TCAR) pone de manifiesto cambios radiológicos más precozmente que la radiografía de tórax, y además identifica con mayor precisión áreas de afección focal y es capaz de detectar bronquiectasias en ramificaciones bronquiales más finas. Los cortes en espiración permiten identificar zonas de atrapamiento aéreo focal que indican afectación de la pequeña vía aérea, en niños incapaces de realizar pruebas de función pulmonar. A medida que la enfermedad pulmonar progresa, los hallazgos tomográficos incluyen tapones mucosos, nódulos centrilobulares, engrosamiento de las paredes bronquiales, atrapamiento aéreo y bronquiectasias. El aumento del diámetro de la arteria pulmonar podría sugerir hipertensión pulmonar.

También existen varios sistemas de puntuación (Nathanson, Santamaría, Brody, Helbich, Robinson), de los que quizá el de Bhalla (Tabla 6) es con el que se obtiene la mejor correlación con la función pulmonar, especialmente en menores de 12 años. La TCAR es más sensible y específica que la radiografía de tórax. Y tiene una elevada correlación con la clínica, la función pulmonar y la propia radiografía de tórax.

Se realiza a partir de los 2 años de vida y con una frecuencia de cada 2 años según necesidad, recomendando utilizar dosis bajas de radiación realizando seis cortes en inspiración y cuatro en espiración.

Tabla 6. Puntaje tomográfico de Bhalla

0		1	2	3
Ausente	Gravedad de las bronquiectasias	Leve	Moderado	Severo
Ausente	Engrosamiento peribronquial (nº segmentos)	Leve	Moderado	Severo
Ausente	Extensión de BQ (nº segmentos)	1 – 5	6 – 9	≥ 9
Ausente	Extensión de tapones mucosos (nº segmentos)	1 – 5	6 – 9	≥ 9
Ausente	Saculaciones o abscesos	1 – 5	6 – 9	≥ 9
Ausente	Generaciones bronquiales afectadas	Hasta la 4ª	Hasta la 5ª	Hasta la 6ª y distal
Ausente	Nº de bullas	Unilateral (no más de 4)	Bilateral (no más de 4)	≥ 4
Ausente	Enfisema (nº segmentos)	1 – 5	≥ 5	-
Ausente	Colapso/consolidación	Subsegmentaria	Segmentaria/lobular	-

✓ **RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR (RMN) DE TÓRAX:**

La RMN puede proporcionar información valiosa sobre la gravedad y extensión de la enfermedad en los niños, sin la exposición a la radiación que implica otras técnicas de imagen. Asimismo, la RMN puede ofrecer datos importantes sobre la función pulmonar, el flujo sanguíneo y la perfusión pulmonar en los niños con FQ, lo que puede ayudar en la guía del tratamiento y seguimiento de la enfermedad. Por último, la RMN también puede ser útil en la detección temprana de complicaciones cardíacas asociadas con la FQ, como la hipertensión pulmonar.

1.5 MICROBIOLOGÍA

Se sugiere realizar cultivo de esputo o hisopado faríngeo (gérmenes comunes, hongos y micobacterias) cada 2 a 3 meses, en cada control de rutina. En caso de exacerbaciones respiratorias, el tratamiento antibiótico estará basado en los cultivos previos. Se debe tomar una muestra de esputo al inicio del tratamiento, que luego será modificado según resultados. En los pacientes incapaces de expectorar se recogerá una muestra mediante aspirado nasofaríngeo y en los demás por esputo inducido.

Durante las internaciones no se recomienda la realización de cultivos de esputo seriados de control.

1.6 FUNCIÓN PULMONAR Y GASES SANGUÍNEOS

Las pruebas de función pulmonar se utilizan para evaluar severidad y progresión. En pacientes de 3 a 6 años, se sugiere realizar espirometría con criterios de aceptabilidad modificados. Los pacientes mayores de 6 años pueden ser sometidos a pletismografía y espirometría. Una vez familiarizados con dichos estudios se recomienda realizarlos cada 2 a 3 meses.

En pacientes internados por exacerbación respiratoria se recomienda realizar una espirometría antes del alta.

En niños con fibrosis quística, ligeros cambios en la función pulmonar pueden ser detectados en forma temprana, incluso antes de presentar signos clínicos. El compromiso respiratorio inicial comienza en la vía aérea periférica, con incremento del aire atrapado y disminución del FEF 25-75%. Al avanzar el compromiso pulmonar también disminuye el FEV1 (Volumen espirado en el primer segundo). Esta determinación se asocia claramente con la evolución clínica y sobrevida de la enfermedad, siendo además un excelente parámetro a tener en cuenta para el diagnóstico de exacerbación y la evaluación de la eficacia de los tratamientos. Se sugiere realizar una prueba con broncodilatador para incorporarlo o no según la respuesta clínica del paciente.

Entre los factores predictores de declinación del FEV1 se encuentran: estado nutricional deficiente, infección por P. aeruginosa, persistencia de rales crepitantes a la auscultación y exacerbaciones pulmonares frecuentes.

Con el progreso de la enfermedad se produce una disminución de la presión arterial de oxígeno y un aumento de la presión arterial de anhídrido carbónico. Esta situación es factible de ser monitoreada de forma no invasiva mediante pulsioxímetros y capnógrafos, siendo recomendable realizar control nocturno de saturación a todos los pacientes con FEV1 < a 50 % o con saturación de oxígeno en reposo entre el 93 y 94 %.

En pacientes con afectación pulmonar severa deben ser monitorizados los niveles de CO2 mediante capnógrafos o gasometría arterial, si existe hipercapnia, debe considerarse el uso de ventilación no invasiva durante el sueño.

Se propone además la siguiente clasificación que considera la oximetría de pulso y la espirometría, en la Tabla 7.

TABLA 7. 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 1 ≥70%
Moderado	41 – 74	10 – 19	90 – 93%	CVF ≥ 60 - 79% VEF 1 ≥40 – 69%
Grave	≤ 40	≤ 9	≤ 89%	CVF ≥ 59% VEF 1 ≥ 39%

CVF: capacidad vital forzada. VEF 1: volumen de espiración en el primer segundo.

- **Test de Marcha:** El test de marcha de 6 minutos es considerado la prueba submáxima ideal para evaluar capacidad funcional. Es fácil de realizar, de bajo costo y alta correlación con la vida cotidiana. Es un test reproducible y bien tolerado. Se recomienda para el seguimiento, la evaluación pre y post trasplante y en rehabilitación pulmonar.
- **Test de Fuerza Muscular:** Se realiza en el consultorio y consiste en el peso máximo que se puede levantar una vez durante cualquier ejercicio, con la técnica perfecta. Siendo útil para diseñar un plan de rehabilitación.

1.7 TRATAMIENTO

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

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.

El grado de afectación del aparato respiratorio está determinado por las infecciones recurrentes asociadas a la inflamación pulmonar que conlleva destrucción tisular, instalándose un proceso de retroalimentación entre estos diferentes componentes.

Pilares del tratamiento respiratorio

- A. Medidas de prevención
- B. Terapia inhalatoria
- C. Tratamiento de las infecciones respiratorias
- D. Antiinflamatorios
- E. Tratamiento con Moduladores
- F. Tratamiento de las complicaciones
- G. Hospitalización
- H. Rehabilitación respiratoria
- I. Medidas de control de infecciones

a) **MEDIDAS DE PREVENCIÓN**

Las medidas para prevenir la infección pulmonar incluyen vacunas, uso de agentes antivirales en pacientes seleccionados, y medidas de control de infecciones para prevenir transmisión de patógenos dentro de los sistemas de salud.

✓ ***Inmunizaciones:***

Es sumamente importante la administración de las vacunas del Calendario regular de vacunación y las recomendadas en situaciones especiales. Las recomendaciones de las diferentes vacunas a ser administradas a los pacientes, emanan del Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI), organismo dependiente del MSPyBS.

Las inmunizaciones recomendadas para enfermos crónicos son: Vacuna Neumococo 23 valente: Neumonía Meningitis Otitis. Vacuna Td: Tétanos, Difteria. Vacuna Influenza estacional: Cuadros graves y complicaciones por influenza.

Esquema de vacunación del PAI en el siguiente link: <https://pai.mspbs.gov.py/esquema-de-vacunacion/>

- ✓ **Prevenir infección cruzada:** Imprescindible la segregación de pacientes, evitar salas de espera, visitas innecesarias al centro y tomar medidas concernientes al aislamiento de los pacientes entre sí en las hospitalizaciones. Utilizar siempre tapabocas al concurrir a controles.
- ✓ **Evitar** la concurrencia a guarderías en los primeros años de vida.
- ✓ **Higiene ambiental:** en relación a la exposición al humo de tabaco, cigarrillos electrónicos (factor nocivo para la salud de estos pacientes). Considerar las condiciones de salubridad de la vivienda **Educación:** tanto para el paciente como para el entorno familiar.

b) TRATAMIENTOS QUE ACTÚAN SOBRE EL ACLARAMIENTO MUCOCILIAR. TERAPIA INHALATORIA

En los pacientes que usan más de un fármaco por vía inhalatoria la administración debe ser cada 12 horas y en el siguiente orden:

1. Agonista Beta 2 adrenérgico de acción corta.
2. DNasa o solución hipertónica.
3. Kinesioterapia respiratoria.
4. Antibiótico nebulizado o polvo.

✓ **Broncodilatadores:**

Los Agonistas Beta 2 adrenérgicos de acción corta, deben usarse en aerosol presurizado con aerocámara previo a los tratamientos nebulizados, la fisioterapia respiratoria, y actividades físicas. Aquellos pacientes con evidencia de hiperreactividad bronquial, constatada por espirometría, lo deben utilizar a libre demanda.

✓ **Alfa-Dornasa (DNasa):**

Es una desoxirribonucleasa recombinante humana que hidroliza el ADN extracelular y reduce la viscoelasticidad del esputo. Se sugiere esta terapia para todos los niños de 4 años en adelante, independiente de síntomas o pruebas de función pulmonar y a partir de los 2 años en caso de exacerbaciones pulmonares frecuentes. La dosis es de 2,5 mg (2,5 ml) sin diluir una vez al día, utilizando un compresor de alto flujo para su nebulización.

Los efectos adversos más frecuentes son las alteraciones de la voz, faringitis, edema facial y malestar gástrico, son transitorios y no constituyen indicación de suspensión de la droga.

✓ **Suero salino hipertónico:**

Mejora la hidratación de las secreciones de la vía aérea consiguiendo así un mayor aclaramiento mucociliar. Se debe utilizar desde el diagnóstico tanto en fase aguda como crónica.

La solución de uso habitual es al 7%, que se prepara con 3 ml de Agua destilada + 2 ml de NaCl al 3M. De la solución resultante, nebulizar 4 ml 2 veces al día. Debe aplicarse con precaución en pacientes con hiperreactividad bronquial, requiriendo por lo general el uso previo de broncodilatadores.

✓ **Manitol inhalado:**

Opción de segunda línea para personas adultas con FQ que fracasan con la combinación de DNasa y solución salina hipertónica para despejar las vías respiratorias. Debido a que el manitol inhalado puede causar broncoespasmo en pacientes con hiperreactividad bronquial, la dosis inicial debe ser administrada previa espirometría de control y monitoreo de saturación de oxígeno en presencia de un médico experimentado. Dosis inhalada: 400 mg dos veces al día.

✓ **Antibióticos Inhalados:**

La vía inhalatoria es la de elección en el tratamiento de la infección bronquial crónica. Con esta forma de administrar los antibióticos se reduce el volumen y la purulencia del esputo, el número y la gravedad de las agudizaciones, y se enlentece la pérdida de función pulmonar, con menores efectos secundarios que si se utilizaran por vía sistémica.

Existen dos tipos de antibióticos inhalados: nebulizados (si el antibiótico se presenta en suspensión o solución) y en polvo seco. Los antibióticos en polvo seco presentan una eficacia y una seguridad similares a las de las formulaciones nebulizadas, aunque suelen producir más tos, que en algunos casos obliga a la suspensión del tratamiento. Tienen la ventaja añadida de tener dispositivos con un tamaño reducido, el menor tiempo de limpieza, la reducción del tiempo de inhalación y una menor contaminación del dispositivo comparados con los nebulizadores, facilitando la adhesión al tratamiento. (Este último no disponible en Py).

Los antibióticos inhalados aprobados por la FDA de EE. UU. Y por la Agencia Europea de Medicamentos para la fibrosis quística causada por *P. aeruginosa* en personas mayores de 6 o 7 años, son tres antibióticos en solución comercializados (tobramicina, colistina y amikacina) y dos en polvo seco (tobramicina y colistina). Estos se deben nebulizar con nebulizadores de alto flujo.

Los antibióticos, dosis y particularidades se encuentran resumidos en la Tabla 8.

Tabla 8. Antibióticos inhalados

Droga	Dosis	Observación
Amicacina (solución IV)	<12 años: 250 mg, 2 veces al día (añadir 2ml de SF al 0.9% a 1ml de 250mg/ml de amicacina). >12 años: 500mg, 2 veces al día añadir 2ml de SF al 0.9% a 1ml de 250mg/ml de amicacina). Si hay intolerancia, probar con dosis menores	Utilizado habitualmente para MNT Se puede diluir aun mas con SF al 0.9% Solución para nebulizador tipo JET, no e-flow Para dosis <500 mg (1 vial) se puede mantener el restante en la heladera, para la dosis siguiente (hasta 24 hs)
Anfotericina	<10 años: 5 mg, 2 veces al día >10 años: 10 mg, 2 veces al día La dosis puede incrementarse hasta 0.5 mg/kg (max 25mg) por día dependiendo de la respuesta clínica y la tolerancia.	Utilizado en infección crónica por <i>Aspergillus</i> No es necesario utilizar anfotericina lisosomal, a menos que el paciente no tolere la preparación estándar, debido al sabor desagradable que posee. Solución para nebulizador tipo JET, no e-flow. Dilución: 50 mg en 10 ml de agua destilada. Retirar la dosis requerida y rediluir hasta un volumen mínimo de 3 ml para nebulización. Utilizar un vial por día, mantener la solución restante en el refrigerador.
Aztreonam Lisina	75 mg, 2 veces al día, en meses alternos. Solo se utiliza en 3 dosis diarias en casos particulares. Mezclar con 1 ml de SF 0.17% (el diluyente viene con el vial de la droga).	3ra. Línea para infección crónica por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . Las dosis deben ser administradas al menos con 4 hs de diferencia entre ambas. Realizar pre medicación con broncodilatador Colistina o Tobramicina generalmente se administran en el mes intermedio. Idealmente, almacenar entre 2-8°C, se puede mantener a T° ambiente <25°C hasta por 28 días. Se puede utilizar en nebulizador e-flow
Ceftazidima	1gr, 2 veces al día Reconstituir 1 gr con 3 ml de agua destilada	Tratamiento para <i>Burkholderia cepacea</i> . Sabor desagradable. Solo para nebulizador tipo Jet
Colistina	<2 años: 1.000.000 U, 2 veces al día >2 años: 2.000.000 U, 2 veces al día Mezclar con 3 ml de SF al 0.9% Obs: 1.000.000 Unidades = 1 megaunidad (MU) Colistina para inhalación: cápsulas de 1.66 MU con inhalador de polvo seco	1ra línea para infección crónica por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . El broncoespasmo puede ser reducido con: 1) predosis con broncodilatador y 2) dilución con salbutamol. La solución reconstituida puede ser refrigerada hasta por 24 hs, en el caso de realizar la dilución con salbutamol, utilizarlo inmediatamente y desechar el sobrante. Solo para nebulizador tipo JET.
Meropenem (solución IV)	6-12 años: 125 mg, 2 veces al día >12 años 250 mg, 2 veces al día	Utilizado habitualmente para MNT Tratamiento para <i>Burkholderia cepacea</i> Reconstituir el vial de 500 mg con 10 ml de SF 0.9%. Para dosis de 250 mg:utilizar 5 ml de la solución reconstituida.

		Para dosis de 125 mg: utilizar 2.5 ml de la solución reconstituida y añadir 0.5 ml de SF 0.9%. el tiempo de almacenamiento varía según el fabricante. Consultar prospecto. Para nebulizador tipo JET.
Tobramicina	Solo en mayores de 6 años: 300 mg, 2 veces al día Polvo inhalado: 112 mg, 2 veces al día, con inhalador de polvo seco. Utilizar en meses alternos	1ra línea para la erradicación de <i>P. aeruginosa</i> . 2da línea para infección crónica por <i>P. aeruginosa</i> , utilizado con colistina en el mes alterno. Para nebulizador tipo JET, e-flow o l-neb. Las dosis deben administrarse con un intervalo lo mas cercano posible a 12 hs, no antes.
Vancomicina	4 mg/kg (máximo 250 mg) 4 veces al día por 5 días para erradicación. Uso alternativo: 2 veces por día por 4 semanas.	Tratamiento para <i>Staphylococcus aureus</i> MR. Extraer la dosis requerida y completar hasta un total de 4 ml con SF 0.9%. La vida útil una vez reconstituido varía según el fabricante. Realizar pre-dosis con salbutamol nebulizado o inhalado para evitar la broncoconstricción. Solo para nebulizador tipo JET.

Adaptado de: Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis. Royal Brompton Hospital. 2023.

SF: suero fisiológico. MNT: micobacteria no tuberculosa. MR: meticilino resistente.

➤ USO DEL NEBULIZADOR

Nebulizador: Es de uso personal y se debe cambiar cada 6 meses. La duración de la nebulización depende de cada medicación que pueda durar entre 20 y 30 minutos de acuerdo a la viscosidad del fármaco.

El nebulizador adecuado debe ser de tipo JET, de micropartícula reusable, abierta con sistema de válvulas (tipo Pari, de Vibiss, etc.).

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

El nebulizador se debe acoplar (ajustar) bien al rostro del paciente o boca, para evitar fuga.

Se debe utilizar un nebulizador por cada fármaco, uno para tobramicina y otro para la DNasa, debido a que la mezcla entre estos fármacos produce una inactivación de ellos.

Lavar el nebulizador a diario con agua y jabón neutro, enjuagar bien con agua hervida o esterilizada y dejar secar sobre toalla de papel absorbente. Realizar una desinfección cada 3 días, de bajo nivel (Ver manual del equipo).

Limpiar la pieza del nebulizador con alcohol. Se puede utilizar nebulizador de malla (e flow).

c. TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES RESPIRATORIAS

En las fases iniciales de la enfermedad, desde sus primeros meses de vida, los pacientes con FQ pueden sufrir colonización e inflamación crónica endobronquial. En la etapa inicial, es característica la presencia de *Haemophilus influenzae* (HI) y *Staphylococcus aureus* (Sau). En edades más tardías, casi la totalidad de los pacientes presentan colonización por *Pseudomonas aeruginosa* (Pae) (hasta un 80% en ≥ 18 años) (27-28), situación que se asocia al deterioro progresivo e irreversible de la función pulmonar, siendo la infección endobronquial crónica por este microorganismo la causa más importante de morbimortalidad en estos pacientes. Su tratamiento antibiótico dirigido es clave para controlar la progresión de la enfermedad.

El tratamiento antibiótico, por tanto, va a estar indicado en las siguientes situaciones:

- **Tratamiento precoz en el primer aislamiento.**
- **Tratamiento de las exacerbaciones.**

- **Tratamiento crónico de mantenimiento.**

En cuanto a la vía de administración, los antibióticos se pueden administrar por vía oral, inhalada o intravenosa, en función de la situación clínica del paciente, del patógeno aislado y de su antibiograma.

- ✓ Pesquisa microbiológica de las secreciones bronquiales:

La búsqueda 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.

- *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 neumólogo y de acuerdo con las posibilidades de cada centro.

Tabla 9. Clasificación de las infecciones respiratorias

Primo-infección	Cultivos positivos para un microorganismo que aparece por primera o reaparición luego de 3 cultivos de esputo negativos dentro de los 6 meses previos.
Erradicación	No es sinónimo de cura, pretende demorar el comienzo de una infección crónica, varios estudios indican que se necesitan tener 3 cultivos negativos de esputo en 6 meses.
Infección crónica	Pacientes con > 50% de cultivos positivos en los últimos 12 meses. El tratamiento tiene como fin disminuir la carga bacteriana y no necesariamente negativizar los cultivos
Infección intermitente	Pacientes con ≤ 50% de cultivos positivos en los últimos 12 meses. El tratamiento tiene como fin la erradicación bacteriana y se maneja como una primo-infección.
Libre de infección	Pacientes con cultivos positivos en el pasado, pero con todos los cultivos negativos en los últimos 12 meses.
Nunca infectado	Paciente que nunca tuvo cultivo positivo.

- ✓ En caso de exacerbación respiratoria, ¿cuándo cambiar de antibiótico?

No hay evidencia de que las sensibilidades in vitro se correlacionen con el resultado in vivo. Por ello, si el paciente está evolucionando favorablemente con los antibióticos de "mejor elección", pero la colonización retorna 'resistente', **NO** cambiar el tratamiento sin consultarlo primero con el médico tratante. Si no hay buena respuesta clínica, se puede indicar un cambio independientemente de la sensibilidad del microorganismo - nuevamente, evaluar con el médico tratante.

La elección de la vía de administración se debe realizar en función de la gravedad de la exacerbación. En las leves o moderadas puede intentarse una terapia vía oral, y en el caso de exacerbación moderada o grave se elegirá la vía endovenosa. El régimen del tratamiento antibiótico puede ser hospitalario (EV) o domiciliario (VO) en función de la situación clínica del paciente, la gravedad de la exacerbación y el ambiente socio familiar (Tabla 10).

Tabla 10. Antibióticos utilizados en Fibrosis Quística.

Nombre genérico	Vía de administración	Dosis Niños	Dosis Adultos
Amoxicilina-Clavulánico	Oral	80-90 mg/kg/día cada 8 h	500-875 mg cada 8 h

	Intravenosa	100-150 mg/kg/día cada 8 h	0.5-2 g cada 6- 8 h
Amoxicilina-Sulbactam	Oral Intravenosa	100 mg/kg/día cada 8 h 150 mg/kg/día cada 8 h	875/125mg cada 12 hs 1.5 gr cada 8 hs
Ampicilina-Sulbactam	Intravenosa	200-300 mg/kg/día cada 6h	3 gr cada 6 hs
Cefalexina	Oral	150 mgs/kg/día cada 8 h	1 gr cada 6 u 8 hs
Clindamicina	Oral Intravenosa	30 mg/kg/día cada 8 hs 40 mg/kg/día cada 6 hs	300-450 mg cada 8 hs 600 mg cada 8 hs
Cefazolina	Intravenosa	150 mg/kg/día c/ 8- 6 h	2 g c/ 8 h
Oxacilina	Intravenosa	200 mg/kg/día c/ 6 h	2 g c/ 4 h.
Doxicilina	Oral (≥8años)	2 mg/kg c/ 12 h	100 mg c/ 12 h
Piperacilina-Tazobactam	Intravenosa	350 a 450 mg/kg/día c/ 8 h	4,5 g c/ 6 a 8 h
Ceftazidima	Intravenosa	150 a 200 mg/kg/día c/ 8 h	2 g c/6 a 8 h
Cefepime	Intravenosa	150 mg/kg/día c/ 8 h	2 g c/ 8 h
Aztreonam	Intravenosa	150 mg/kg/día c/ 8 h	2g c/ 6 h
Imipenem	Intravenosa	60-100 mg/kg/día c/ 6h	0,5 -1 g c/ 6 h
Meropenem	Intravenosa	120 mg/kg/día c/ 8 h	2 g c/ 8 h
Amikacina	Intravenosa	15 a 30 mg/kg/día c/ 24 h	1 g c/ 24 h
Tobramicina	Intravenosa Inhalada	10 mg/kg/día c/ 24 h 300 mg c/ 12 h	10 mg/kg/día c/ 24 h 300 mg c/ 12 h
Ciprofloxacina	Oral Intravenosa	40 mg/kg/día c/12 h 30 mg/kg/día c/ 12 h	750 mg c/ 12 h 400 mg c/ 8-12 h.
Levofloxacina	Oral e Intravenosa	6 meses a 4 años: 16 a 20 mg/kg/día cada 12 horas. 5 a 16 años: 8 a 10 mg/kg/día cada 24 horas.	750 mg c/ 24h
Colistina	Inhalada Intravenosa	1-2 MU c/ 12 H 2,5 a 5 mg/kg/día cada 8 h	1-2 MU c/ 12 h 2,5 a 5 mg/kg/día cada 8 h
Trimetoprim-Sulfametoxazol ¹	Oral Intravenosa	8-12 mg/kg/día c/ 8-12h 15-20 mg/kg/día c/ 8-12h	160/800 mg c/ 8-12 h 10 mg/kg/día c/ 8-12 h
Vancomicina	Intravenosa	60 mg/hg/día c/ 6 u 8 h	45 a 60 mg c/ 8 h
Linezolid	Intravenosa	< 12 años: 30 mg/kg/día c/ 8 h. > 12 años: use dosis para adultos.	600 mg VO o IV c/ 12 h

Rifampicina	Oral	Lactantes y hasta 15(10 a 20mg/kg/día c/12h Peso ≥40kg o adolescentes: 10mg/kg/día c/12h	600mg día, administrar 30min antes de las comidas o 2hs después.
-------------	------	--	--

*Adaptado de: Cystic fibrosis antibiotics-UpToDate 2024.

Tener en cuenta:

- Medición de niveles de aminoglucósidos:

Nivel pico: se mide entre 30min a 1 hora después de finalizada la infusión. El valor debe ser 10 veces al de la concentración inhibitoria mínima (CIM). Se sugiere un nivel pico de 40µg/ml. El nivel pico se mide luego de la segunda dosis del antibiótico.

Nivel valle: se toma previo hasta 30min a la administración del aminoglucósido. Se sugiere un valor menos a 1µg/ml y se debe medir previo a la tercera dosis de antibiótico.

Realizar evaluación auditiva por el riesgo de ototoxicidad. Se recomienda el uso de N-acetilcisteína concomitante ya que tiene un efecto protector contra la pérdida auditiva reduciendo el riesgo en un 80%.

- Medición de niveles de vancomicina:

La dosis y la frecuencia se ajustan en función de las concentraciones séricas de vancomicina. Realizar el dosaje inmediatamente antes de la 3-4ta dosis, valor: 7 a 10 µg/ml en niños y 10 a 20µg/ml en adultos; en caso de niveles fuera de rango se recomienda volver a tomar niveles luego de 4dosis posteriores al ajuste.

En tratamientos prolongados realizar medición seriada en forma semanal, asociado a controles de función renal.

✓ Infecciones virales

Las infecciones virales están asociadas con un aumento de la inflamación de la vía aérea y mayor aislamiento de bacterias habituales en FQ.

Asintomáticos o con síntomas leves:

- Usar tratamiento con Amoxicilina/Clavulánico por al menos 2 semanas. Alternativas: Claritromicina o Azitromicina.
- Ciprofloxacina (VO) por 3 semanas si no recibió un curso reciente y tiene un aislamiento previo de *P. aeruginosa*.
- Antibióticos por un mínimo de 2 semanas, deben ser mantenidos hasta 1 semana después de que el niño tenga mejoría de los síntomas.

Tratamiento de una exacerbación cuando el microorganismo desconocido (empírico):

- Verificar cultivos previos, si el niño está crónicamente infectado con un microorganismo.
- Considerar si se trata de una exacerbación viral.
- Asegurar la toma muestras de esputo para cultivo previo al inicio de tratamiento.

Tratamiento oral para exacerbaciones leves:

Amoxicilina/Clavulánico VO por un mínimo de 2 semanas o por al menos 1 semana más luego de que el niño esté libre de síntomas. Generalmente 2 semanas son suficientes.

- Considerar Azitromicina VO por 10 días.

- Considerar Ciprofloxacina VO por 14 días especialmente si tiene historia de cultivos con crecimiento de *P. aeruginosa*.
- Si *exacerbación severa*: Ceftazidima + amikacina (empírico hasta obtener los cultivos)

✓ Tratamiento de infecciones por microorganismos

➤ *Staphylococcus aureus* meticilino sensible (SAMS)

Primer aislamiento

Si el paciente se encuentra de la siguiente manera:

- Asintomático o Sintomático sin compromiso clínico: Cefalexina (VO) o amoxicilina/ácido clavulánico (VO), Amoxicilina/Sulbactam (VO) durante 2-4 semanas.
- Sintomático con compromiso clínico: se deben considerar otros agentes infecciosos: Cefazolina (EV) u Oxacilina (EV) por 14 días.

Nuevo aislamiento del *Staphylococcus aureus* meticilino sensible:

- Antes de los 6 meses del 1er aislamiento: cefalexina (VO) durante 2-4 semanas.
- Después de los 6 meses del 1er aislamiento: amoxicilina/ ácido clavulánico (VO) durante 2-4 semanas.
- Crecimientos adicionales dentro de los 6 meses: se deben usar dos antibióticos, como Amoxicilina/Amoxicilina clavulánico VO – TMP/SMX o TMP/SMX + rifampicina VO.
- En pacientes con infección crónica asintomáticos: no se indica tratamiento.
- En pacientes con infección crónica exacerbados: Exacerbaciones leves: tratamiento ambulatorio, moderado o severo: hospitalización → Amoxicilina/ácido clavulánico (VO) + TMP-SMX (VO) o TMP-SMX (VO) + rifampicina (VO), Amoxicilina/Clavulánico (VO) + Doxiciclina (VO), Amoxicilina-Sulbactam (VO) + TMP-SMX(VO) o Doxiciclina VO. Duración 2 a 4 semanas.

Tabla 11. Antibioticoterapia en infección frente a SAMS

Bacteria	Antibióticos	Dosis Pediátrica	Dosis para Adulto	Comentarios
<i>Staphylococcus aureus</i> (sensible a la meticilina)	Cefazolina (IV)	100 mg / kg / día en cada 8 o 6 horas	2, 5 g cada 6 horas o 2 g c 8 horas	Máximo 6 g por día.
	O			
	Oxacilina (IV)	200 mg/kg/día cada 6 horas.	2 g cada 4 horas	Máximo 12 g por día.
	Regímenes orales (Para exacerbaciones leves) / Uno de los siguientes, guiados por antibiograma:			
	Cefalexina (VO)	150 mg/kg/día cada 8 h	1 gr cada 6-8 hs	Máximo 4 g por día
	Amoxicilina-clavulánico (VO)	80-90 mg/kg/día cada 8 h	500-875/125 mg cada 8-4-12 hs	Máximo 3 g/día Amoxicilina 15 mg/kg/día clavulánico
	Amoxicilina-Sulbactam (VO)	100 mg/kg/día cada 8 h	875/125 mg cada 12 hs	
	Trimetoprima-sulfametoxazol (VO)	10-12 mg/kg/día c/ 8-12 h	160/800 mg cada 8-12 hs	Máximo 320 mg/día SAMS dosis altas

Doxicilina (VO) (≥8años)	2-4 mg/ kg /día cada 12 horas. (Max dosis 200 mg/día)	100 mg cada 12 horas	
Clindamicina (VO)	30 mg / Kg/día cada 8 o 6 horas.	450 mg cada 8 horas.	
Rifampicina (VO)	Lactantes y niños: 15 (10-20 mg/kg/día) Menores de 15 años con peso mayor a 40 kg o adolescentes: 10 mg/kg/día.		Máximo 600 mg/día Administrar 30 min antes de las comidas o 2 horas Después.

Adaptado de *Cystic fibrosis antibiotics - Up To Date 2024*.

➤ **Staphylococcus aureus metilino resistente (SARM)**

Se controlará a los pacientes con cultivos de portación (pliegues cutáneos y nariz) cada 3 meses.

En caso de ser positivos para SAMR: medida de descolonización paciente y familia

- Regímenes para descolonización Intranasal:
 - Mupirocina tópica aplicada en las narinas 2 veces al día por 5 a 10 días.
 - Mupirocina tópica aplicada en las narinas 2 veces a día por 5 días, 2 veces al mes por mes por 6 meses (Pacientes con antecedentes de piel y partes blandas a repetición o portación intermitente).
- Descolonización tópica:
 - Baños con jabón de Clorhexidina al 4% una vez al día por 5 a 14 días o Baños con lavandina (hipoclorito de sodio) diluida (1 cucharadita de lejía por 3.5 litros) por 15 minutos 2 veces a la semana por aproximadamente 3 meses.
 - Baños con jabón de Clorhexidina al 4% una vez al día por 5 días, 2 veces al mes por 6 meses.

Primer aislamiento:

Asintomático o sintomático en buen estado, exacerbación leve:

- TMP-SMX (por VO) o Clindamicina VO o Doxicilina VO durante 3 semanas

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

- Luego de los 6 meses: se repite como si fuera el 1er aislamiento.
- Antes de los 6 meses: vancomicina nebulizada por un mes + Rifampicina (por VO) y TMP/SMX (por VO) o Linezolid VO por 10 días. Evitar Rifampicina en pacientes con moduladores CFTR.

Nuevos cultivos 2 semanas después de finalizar el esquema de ATB:

- Considerar medidas de descolonización.

Paciente con compromiso clínico, exacerbación moderada-severa o falla del régimen VO:

- Vancomicina nebulizada por un mes + Vancomicina IV por 2 semanas.
- Considerar asociar linezolid VO o Vancomicina nebulizada por un mes + Linezolid IV por 2 semanas.

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.

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

Tabla 12. Antibióticoterapia en infección frente a SARM

Bacteria	Antibiótico	Dosis Pediátrica	Dosis Adultos	Comentarios
<i>Staphylococcus aureus metilicina resistente</i>	Vancomicina (IV)	60 mgs/kg/día en 3 a 4 dosis.	15-20 mg/kp cada 6 a 8 hs	Dosis máxima Niños: 3,6 gr/día Adultos: 4 gr/día
	o			
	Linezolid (IV o VO)	Niños menores de 12 años: 30 mg/kg/día c/ 8 h. Niños mayores a 12 años: use dosis para adultos.	600 mg IV o VO cada 12 horas.	Dosis standar independiente del foco
Exacerbaciones leves, terapia oral Trimetoprim/Sulfametoxazol Clindamicina Doxiciclina				

Adaptado de *Cystic fibrosis antibiotics - Up To Date 2024*.

➤ ***Haemophilus influenzae***

Primer aislamiento

Paciente en buen estado clínico:

- Amoxicilina/ácido clavulánico (por VO) por 2 semanas. Puede combinarse con azitromicina (por VO) o claritromicina (por VO).
- Se puede administrar un ciclo adicional de cefalosporina en caso de síntomas persistentes o si no hay erradicación: Cefixima 8 mg/kg/día cada 12 o 24 hs.

Paciente con compromiso clínico (siempre con tratamiento por VI):

- Ceftriaxona (IV) o Cefotaxima (IV) + Amoxicilina/Clavulánico (IV) durante 14 días.
- Ceftriaxona (IV) o Cefotaxima (IV) + Amikacina (IV) durante 14 días.

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.
- Crecimientos adicionales 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 tratante.

➤ ***Pseudomonas aeruginosa***

Seleccionar antibióticos de la lista de aquellos con actividad antipseudomona conocida y en función de la respuesta del paciente a regímenes previos y consideraciones de toxicidad. Utilizar pruebas de susceptibilidad a los antibióticos como una consideración menor. Generalmente seleccionar al menos dos antibióticos que cubran este organismo.

Primer aislamiento (primer cultivo de secreciones positivo para *Pseudomonas Aeruginosa*)

Paciente asintomático o exacerbación leve:

- Si 1er crecimiento es Pae no mucoide: Tobramicina inhalada durante 1 mes dos veces al día + Ciprofloxacina o Levofloxacina VO x 3 semanas.
- Si 1er crecimiento es Pae mucoide:
 - a. Ciprofloxacina o Levofloxacina VO x 3 semanas + 3 meses de terapia nebulizada alternando tobramicina /colistina* /tobramicina.
 - b. Ciprofloxacina VO x 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 o sino tobramicina inhalada a razón de 300 mg cada 12 horas durante 3 meses.

***Colistina**: no contamos en el país en forma nebulizada se sugiere uso de Tobramicina nebulizada por 3 meses consecutivos.

Si el niño no se encuentra bien o es pequeño (< 1 año):

- Antibióticos vía intravenosa: Un betalactámico con acción anti pseudomona como la Ceftazidima, Piperacilina/Tazobactam, Meropenem o Imipenem + Amikacina, Gentamicina o Ciprofloxacina o Levofloxacina.

Los pacientes deben cambiar cepillo de dientes como parte del tratamiento de la exacerbación.

Obs:

- Luego de 1 semana de finalizado el tratamiento del 1er aislamiento con antibiótico inhalado, se realizará el cultivo de secreciones para establecer la erradicación y continuar con cultivos cada 2 a 3 meses.
- Luego de 3 cultivos negativos en un período de 6 meses de finalizado el tratamiento inhalado, se considera la erradicación confirmada.
- Si continúan sintomáticos y el cultivo de esputo fue negativo, se les inducirá un Lavado Bronco Alveolar (LBA).

Erradicación fallida

Paciente asintomático o en buen estado general:

- Ciprofloxacina VO x 3 semanas + 3 meses de terapia nebulizada (tobramicina/colistina/tobramicina o solo tobramicina).

Paciente con compromiso clínico o en aquellos que falla el segundo intento de erradicación con la terapia nebulizada:

- Ceftazidima (por VI) + Amikacina (IV) por 2 semanas y luego continúa con tobramicina inhalada por 1 mes.

Nuevos crecimientos

Si el nuevo crecimiento ocurre luego de 6 meses o más de cultivos negativos (tratar siempre):

- Paciente en buen estado general (considerar como un nuevo 1er aislamiento): Ciprofloxacina o Levofloxacina VO x 3 semanas + tobramicina nebulizada x 1 mes.
- Si hay compromiso clínico: terapia combinada IV x 2 semanas: Ceftazidima + Amikacina o otra de las opciones anteriormente mencionadas + tobramicina nebulizada x 1 mes.

Nuevo rescate posterior a varios cultivos negativos durante muchos meses

Volver a intentar erradicación VO o IV según estado clínico del paciente.

Antibióticos nebulizados a largo plazo:

- Dentro del año de la terapia de erradicación, después de la re-erradicación, usar antibióticos nebulizados a largo plazo, como la colistina, o continuar con tobramicina inhalada por un año (en meses alternos).
- Si el nuevo crecimiento ocurrió después de un intervalo más largo, más de 1 año, después de la re-erradicación, no necesariamente comenzar con antibióticos nebulizados a largo plazo.
- Si estaban recibiendo colistina cuando tuvieron el nuevo crecimiento, considere cambiar a tobramicina nebulizada alternando mensualmente con colistina.
- Si rebrotes a pesar de alternar colistina/tobramicina, considerar aztreonam nebulizada como 3.ª línea durante 1 mes (puede continuar alternando mensualmente con colistina o tobramicina).
- Si no hay crecimiento de Pae durante 2 años, considerar suspender tratamientos.

Infección crónica (más de la mitad de los cultivos positivos en un año):

- Tratamiento de primera línea: colistina inhalada a largo plazo (meses alternos o continuos).
- Pacientes muy sintomáticos considerar nebulizaciones con tobramicina y colistina (alternadas).
- Considerar tobramicina (meses alternos o continuos) si hay deterioro progresivo de función pulmonar o requerimiento de más de un ciclo de atb el año previo.
- Aztreonam (> 6 años) tercera línea alternando con colistina.
- Como coadyuvante el uso de azitromicina VO 3 veces por semana.

Tabla 13. Antibioticoterapia en infección frente a *Pseudomonas aeruginosa*

	Antibióticos	Dosis Pediátrica	Dosis Adultos	Comentarios
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Uno de los siguientes:			
	Piperacilina-tazobactam	De 350 a 450 mg/kg por día en 4 dosis.	4,5 g cada 6 horas	Máximo 16 gr al día.
	Ceftazidima	150 a 200 mg/kg al día en 3 o 4 dosis.	2 g cada 6 a 8 horas	Máximo 8 g al día.
	Meropenem	120 mg/kg al día en 3 dosis.	2 g cada 8 horas	Máximo 6 g al día.
	Imipenem-cilastatina	60 a 100 mg/kg al día en 4 dosis.	De 0,5 a 1 g cada 6 horas	Máximo 4 g al día.
	Más:			
	Amikacina	30 a 35 mg/kg cada 24 horas	30 a 35 mg/kg cada 24 horas	
	o			
	Ciprofloxacino	Dosis oral: 40 mg/kg al día en 2 dosis. Dosis intravenosa: 30 mg/kg al día en 3 dosis.	Dosis oral: 750 mg cada 12 horas Dosis intravenosa: 400 mg cada 8 a 12 horas	Dosis máxima: Dosis oral: 2 g por día en niños; 1,5 g al día en adultos Dosis intravenosa: 1,2 g al día Se puede usar con preferencia al aminoglucósido o a la colistina debido a su menor toxicidad, especialmente cuando <i>Pseudomonas</i> es sensible.
	O			
Levofloxacino	Dosis oral e intravenosa: De 6 meses a 4 años: 16 a 20 mg/kg por día en 2 dosis. De 5 a 16 años: 8 a 10 mg/kg al día cada 24 horas	Dosis oral e intravenosa: 750 mg cada 24 horas	Dosis máxima: Dosis oral e intravenosa: 750 mg al día Se puede utilizar con preferencia a un aminoglucósido o colistina debido a su menor toxicidad, especialmente cuando las pruebas in vitro demuestran que <i>P. aeruginosa</i> es sensible a la levofloxacina.	
O				
Colistina (colistimetato sódico)	2.5 al 5 mg/kg (base de colistina actividad) por día en 3 dosis.	2.5 al 5 mg/kg (base de colistina actividad) por día en 3 dosis.	Máximo 300 mg al día (base de colistina actividad) La colistina es un fármaco de segunda línea que puede ser útil cuando <i>P. aeruginosa</i> demuestra resistencia in vitro a todos los aminoglucósidos o cuando el paciente no mejora un régimen que contiene aminoglucósidos.	
<i>S. aureus</i> (sensible a la meticilina) y <i>P. aeruginosa</i>	Los mismos antibióticos mostrados anteriormente para <i>P. aeruginosa</i> solos, EXCEPTO que no se debe usar ceftazidima, debido a la escasa actividad contra <i>S. aureus</i> .			
	Los mismos antibióticos mostrados anteriormente para <i>P. aeruginosa</i> solos.			

S. aureus (resistente a la meticilina) y P. aeruginosa	Más uno de los siguientes (3 antibióticos en total):			
	Vancomicina	60 mg/kg al día en 3 (o 4) dosis.	45 a 60 mg/kg al día en 3 dosis.	Máximo 3,6 g al día para niños y 4,0 g al día para adultos. Estas dosis son para pacientes con función renal normal. La dosis y la frecuencia se ajustan en función de las concentraciones séricas de vancomicina. (Dosar inmediatamente antes de la 3-4ta dosis). Valor: 7 a 10 mcg/mL
	O			
Linezolid	Niños <12 años: 30 mg/kg al día por vía intravenosa u oral en 3 dosis. Niños ≥ 12 años: Usar dosis para adultos	600 mg por vía intravenosa u oral cada 12 horas	Riesgo de mielosupresión (más comúnmente trombocitopenia) con tratamiento >14 días o cuando el deterioro de la función renal es presente	

Adaptado de Cystic fibrosis antibiotics - Up To Date 2024

➤ **Burkholderia cepacia complex (BCC)**

Las más frecuentemente implicadas en las infecciones respiratorias en los pacientes con FQ son B. cenocepacia (genomovar III), seguida de B. multivorans (genomovar II). El curso clínico de los pacientes con FQ infectados por BCC es muy variable y puede ser desde la colonización bronquial asintomática hasta un deterioro crónico progresivo o fulminante recibe el nombre de “síndrome Cepacia” y se presenta en un 1-10% de los pacientes con FQ infectados por BCC, se caracteriza por fiebre, bacteriemia y neumonía necrotizante, y puede conducir a la muerte en días o semanas. El curso clínico más frecuente es la colonización bronquial crónica con deterioro progresivo de la función pulmonar a lo largo de meses o años.

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

El objetivo del tratamiento es disminuir la carga bacteriana y la respuesta inflamatoria.

Primer Aislamiento

Paciente asintomático o exacerbación leve:

TMP/SMX(VO) por 4 semanas.

Paciente con exacerbación moderada o severa o falla de erradicación:

Tratamiento combinado por vía intravenosa usando 2 o 3 antibióticos por 21 días dependiendo de la sensibilidad, seguido de un período de consolidación de 2 meses (Tablas 14 y 15).

0

Tabla 14. Terapia antibiótica inicial de inducción de 21 días. Burkholderia cepacia complex (BCC)

Antibióticos	Dosis Pediátrica	Dosis Adulto
Ceftazidima (IV)	150 a 200 mg/kg al día en 3 o 4 dosis.	2 g cada 6 a 8 horas
O		
Meropenem (IV)	120 mg/kg al día en 3 dosis.	2 g cada 8 horas
Más uno de los siguientes:		
Amikacina (IV)	30 a 35 mg/kg cada 24 horas	30 a 35 mg/kg cada 24 horas
Trimetoprim/Sulfametoxazol (IV)	15-20 mg/kg/día de TMP cada 6-8 h	15-20 mg/kg/día de TMP cada 8-6 hs

Levofloxacin (IV)	Dosis oral e intravenosa: De 6 meses a 4 años: 16 a 20 mg/kg por día en 2 dosis. De 5 a 16 años: 8 a 10 mg/kg al día cada 24 horas	Dosis oral e intravenosa: 750 mg cada 24 horas
-------------------	--	---

Adaptado de ATB Nelson 2023 Up to Date 2024 Guía Chile 2019

Tabla 15. Terapia antibiótica de consolidación de 2 meses para BCC

Antibióticos	Dosis Pediátrica	Dosis Adulto
Trimetoprima/Sulfametoxazol (VO)	15-20 mg/kg/día c/ 6-8 hs	
Tobramicina inhalada	NBZ con 300 mg cada 12 hs	NBZ con 300 mg cada 12 hs
O		
Tobramicina polvo (28 mg/cap)	4 cápsulas cada 12 hs	4 cápsulas cada 12 hs
Azitromicina (VO)	250 mg trisemanal	250 mg trisemanal

Intentar ciclos con tobramicina inhalada en infección crónica por BCC en pacientes con deterioro funcional progresivo, reevaluando su continuidad en caso de no observar beneficio clínico.

➤ **Stenotrophomonas maltophilia**

Puede aislarse en forma intermitente o producir infección bronquial crónica. No está demostrado que la infección crónica produzca mayor deterioro de la función pulmonar. En general, se produce el aclaramiento sin tratamiento.

Paciente sintomático, exacerbación leve:

- TMP-SMX (por VO) durante 3 semanas.

Si el niño tiene síntomas de exacerbación moderada-severa y la Stenotrophomonas maltophilia es el único germen aislado:

- TMP-SMX(IV) a dosis alta (dosis de tratamiento de *P. jirovecii*): 15-20 mg/kg/día en 3 dosis por 2 a 4 semanas.
- Si no hay respuesta al tratamiento, asociar el TMP-SMX a Doxiciclina (VO) o Levofloxacin (VO o IV) o Tigeciclina (IV).

➤ **Achromobacter xylosoxidans**

Es un bacilo Gram negativo, cuya tasa de infección es de un 2-18%. El impacto clínico está en discusión, afectando a pacientes de mayor edad y con mayor compromiso pulmonar.

Primer aislamiento

Paciente asintomático:

- TMP-SMX (por VO) por 4 semanas o colistina inhalada por 3 meses.

Paciente sintomático:

- Piperacilina/Tazobactam o Trimetoprim-Sulfametoxazol o Ceftazidima o Meropenem o Imipenem intravenoso 2 a 3 semanas. (Up to Date 2024)

Infección crónica:

- Colistina inhalada (en meses alternos)

➤ **Organismos gramnegativos específicos: Klebsiella spp, E.coli y otros coliformes**

Siempre tratar el primer aislamiento y los aislamientos posteriores si el paciente presenta clínica. El tratamiento es con amoxicilina clavulanato oral durante 2 semanas o según sensibilidad

Recomendación de duración de tratamiento general

Duración del tratamiento:

- **Antibióticos EV:** si la respuesta al tratamiento es rápida, dentro de los 7-10 días suspender antibiótico luego de los 10 días. Si la respuesta clínica es lenta completar 14 días

- **Antibióticos orales:** los antibióticos orales generalmente se recetan durante 14 a 21 días.

Up to date 2024

➤ **Micobacterias no tuberculosas (MNT)**

Las micobacterias no tuberculosas (MNT) comprenden una gran cantidad de especies y pueden estar presentes con o sin efecto significativo sobre la función respiratoria o el estado nutricional.

Las más comunes que causan afectación pulmonar son:

- Complejo *Mycobacterium avium* (*Mycobacterium avium* complex, MAC): incluye *M. avium*, *M. intracellulare* y *M. chimaera*. Clasificados como de crecimiento lento.
- Complejo *Mycobacterium abscessus* (*Mycobacterium abscessus* complex, MABSC): incluye *M. abscessus*, *M. abscessus massiliense* y *M. abscessus bolletii*. Crecen rápidamente y causan mayor compromiso pulmonar.

Un aislamiento único de MNT no debe ser tratado, a menos que sea de una muestra obtenida por BAL o esputo inducido. Se debe evaluar en 2 muestras durante un período de 2 meses para tomar la decisión de tratar según el criterio del médico tratante.

Se define que los pacientes tienen enfermedad pulmonar por MNT si cumplen con los criterios clínicos y radiológicos positivos:

- Cultivos positivos de 2 o más muestras de esputo separadas o
- Un solo cultivo positivo de muestra tomada por BAL o
- Un solo cultivo positivo de una biopsia.

Tratamiento

- **MAC:** rifampicina, etambutol y azitromicina (por VO) durante 18 meses.
- **MABSC:** fase inicial (3 semanas) y fase de consolidación (12 a 18 meses) con 4 medicamentos, generalmente combinación oral y nebulizado (Tabla 16).

Se considera erradicada con 4 muestras negativas durante un año, luego de interrumpir el tratamiento.

Tabla 16. Esquema de tratamiento MABSC

Fase inicial. Duración 3 semanas
Amicacina
Meropenem
Tigeciclina (>12 años)
Terapia de continuación (vía oral)
Fase de consolidación. Duración 12 a 18 meses (dependiendo de la respuesta)
Amicacina nebulizada
TMS/SMX VO/ Ciprofloxacina VO
Azitromicina VO/ Claritromicina VO

Adaptado de Royal Brompton Hospital Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis. 2023

Consideraciones generales

- Rifampicina: agente de tratamiento de primera línea en infecciones por micobacterias, especialmente, bacilo de Koch. Su administración para otros microorganismos puede aumentar el riesgo de resistencia.
- Se recomienda suspender el tratamiento antiinflamatorio con azitromicina ante la sospecha de enfermedad pulmonar por MNT hasta la confirmación diagnóstica.
- Existen nuevos antibióticos en desarrollo, investigación o aprobados en otros países para el manejo de infecciones bacterianas habituales en FQ, incluso por vía inhalatoria (por ej., levofloxacina aprobada en Europa y en Canadá para pacientes adultos).

➤ **Hongos: *Aspergillus***

El *Aspergillus fumigatus* puede ser encontrado frecuentemente en el esputo de los pacientes con FQ, en forma asintomática con un número normal y parámetros de aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) poco claros o ausentes. No hay evidencia suficiente para recomendar el tratamiento únicamente en función de su presencia.

- **Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA)**

Aunque la enfermedad fúngica invasiva es rara en pacientes con FQ, la aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) se reconoce cada vez más en los pacientes con FQ. Puede ser difícil distinguir entre la ABPA y la enfermedad pulmonar progresiva que es típica de la FQ porque los síntomas y las características radiográficas suelen ser similares.

Se recomienda el dosaje anual de la IgE sérica total; un aumento repentino debería provocar una mayor investigación para una posible ABPA. Los pacientes también deben ser evaluados para ABPA si tienen una marcada exacerbación de las sibilancias o un deterioro inexplicable de la función pulmonar a pesar de la terapia con antibióticos.

Los pacientes que presenten especies de *Aspergillus* en cultivos de muestras respiratorias, pero que no tienen evidencia de ABPA deben ser observados de cerca, pero generalmente no justifican el tratamiento, excepto tal vez para aquellos que anticipan un trasplante de pulmón.

✓ **Criterios para el diagnóstico de ABPA**

Clínico:

- Aumento de sibilancias, opresión en el pecho o dolor en el pecho, especialmente si no responde a los antibióticos ni a los medicamentos inhalados.
- Fiebre y malestar.
- Espudo espeso con cilindros bronquiales marrones o negros (puede parecer esponjoso).

Criterios mayores (ambos presentes)

- Test cutáneo para *Aspergillus* (mayor a 3 mm) o IgE específica (+) a *Aspergillus fumigatus* (alto valor diagnóstico).
- IgE total > 1.000 UI (alto valor diagnóstico). Elevación brusca 4 veces el valor basal que alcance ≥ 500 UI.
- IgG específica para *Aspergillus*.
- IgE específica para *Aspergillus*.
- Eosinofilia > 500 x mm³.
- Nuevas imágenes radiológicas o del TAC. (RX de tórax con infiltrados pulmonares > 1 cm de diámetro y colapso segmentario. Bronquiectasias centrales)

Criterios menores

- Tapones marrones o negruzcos en esputo.
- Cultivo de *Aspergillus fumigatus* a partir de esputo
- Reacción tardía a la prueba cutánea.

✓ **Tratamiento**

Corticoides orales y terapia antifúngica más manejo ambiental (evitar lugares con humedad, tierra, desechos orgánicos y demoliciones).

Corticoides: Constituye el tratamiento principal.

1. **Prednisona oral:** 2 mg/kg/día (máximo 40 mg diarios) por 2 semanas, luego 1 mg/kg/día (máximo 20 mg) por 2 semanas y luego 1 mg/kg (máximo 10 mg) en días alternos por 10 semanas. La evaluación de la respuesta al tratamiento se evidencia por la mejoría de los síntomas y retorno a la función pulmonar previa al tratamiento.

Hay que tener en cuenta que los niveles de IgE demoran varios meses en descender. Puede haber recaída al 2do o 3er año, necesitando dosis altas por períodos más largos de tiempo.

2. Pulsos de metilprednisolona: es una alternativa cuando el corticoide oral no es bien tolerado bajo circunstancias especiales. Se indica en bolos (15 a 20 mg/kg/día) administrados en 6 h, por 3 días seguidos (dosis máxima 1 g) cada mes, hasta la mejoría clínica y disminución de IgE, lo que habitualmente ocurre en 3 meses. Los efectos adversos con este tratamiento incluyen hipertensión arterial, debilidad, mialgias, hiperglicemia transitoria, cefalea y a veces arritmias.

Tratamiento antifúngico de rutina en pacientes con ABPA:

Hay que recordar que la resistencia a los azólicos se encuentra en aumento (5-8%).

1. Itraconazol: Se debe administrar por 6 semanas, dependiendo de la evolución se puede prolongar hasta 6 meses. Es importante vigilar la función renal y hepática regularmente. Suspender ranitidina y omeprazol y dar con cítricos (jugo de naranja), con el estómago vacío.
2. Voriconazol: tiene mejor absorción y no se afecta con el pH, pero presenta mucha variación de los niveles plasmáticos entre pacientes. Se debe medir niveles plasmáticos valle (predosis) después de la quinta dosis de tratamiento. Los niveles plasmáticos óptimos son 1,5-5 ug/ml. Los efectos colaterales son la alteración de pruebas hepáticas, hipoacusia y fotosensibilidad, en cuyo caso y en mayores de 8 años se puede indicar posaconazol.
3. Otras alternativas en casos excepcionales: Anfotericina nebulizada (no liposomal): Se ha usado para casos refractarios a tratamiento. Puede producir broncoespasmo y tos por lo que se debe administrar un broncodilatador previamente. Si no hay respuesta considerar anfotericina liposomal.
4. Anticuerpo monoclonal anti-IgE Omalizumab: Se ha usado para disminuir la dosis de corticoides en pacientes difíciles de manejar, sin embargo, un metaanálisis Cochrane no muestra mejoría significativa para recomendar su uso de rutina. Los corticoides inhalados no han demostrado eficacia terapéutica.

- **Bronquitis por Aspergillus**

Sospechar en las siguientes situaciones:

Cultivo positivo Aspergillus, más:

- Exacerbaciones respiratorias con caída de función pulmonar que no responden a antibióticos.
- Síntomas respiratorios crónicos o más exacerbaciones.
- IgG para Aspergillus normal positiva total y específica >90 mA/L
- IgE Total menos de 500 x mm³, sin imágenes tomográficas nuevas.

Se puede medir PCR en tiempo real en sangre y en esputo (sensibilidad 98% comparado con cultivo) y Galactomanano en esputo o LBA.

✓ Tratamiento:

- Itraconazol (1a línea) durante 1 mes como mínimo y se deben reevaluar los cultivos y el estado clínico.
- Dosis: < 12 años, 5 mg/kg/dosis cada 12 h (máximo de 200 mg/día).
> 12 años, 200 mg cada 12 h.

➤ Cándida

Las especies de Cándida, en particular Cándida albicans, también se identifican con frecuencia en las secreciones respiratorias de la FQ y generalmente proviene de la boca por lo que la importancia clínica de su presencia es dudosa y no se trata.

Candida perineal: común en bebés con dermatitis del pañal y puede estar presente en niños mayores. Se administrará tratamiento local con nistatina o miconazol si el niño presenta síntomas.

No se espera que se encuentre en el líquido BAL (a menos que se utilice un abordaje nasal, donde todavía puede ser un contaminante de la faringe). Se trata hasta 2 semanas de fluconazol oral si se encuentra en BAL.

d. **ANTIINFLAMATORIOS**

➤ **Corticoides**

Su uso no se recomienda de forma habitual, salvo en caso:

- **Corticoides sistémicos:** Prednisona, su uso principal es en el tratamiento de ABPA. Tiene indicación en obstrucción aguda severa de la vía aérea su indicación corta de 5 a 7 días, en dosis de 1 a 2 mg/kg/día con tope de 40 mg/día, en dosis única matinal. En caso de broncoespasmo severo intratable: 2 mg/kg/día con tope de 40 mg/día. Reducir lo más pronto posible dependiendo de la respuesta. Como alternativa se pueden usar bolos de metilprednisolona. Se debe estar atento a los efectos colaterales, en especial a la diabetes, retraso del crecimiento, hipertensión arterial, cataratas y osteoporosis.
- **Corticoides inhalatorios:** Su uso es un factor de riesgo para la adquisición de aspergillus y de resistencia antibiótica en bacterias habituales. No hay beneficio con el uso prolongado en niños asintomáticos. En teoría podría ser beneficioso para la inflamación bronquial; sin embargo esto no está demostrado. Está indicado en pacientes con hiperreactividad bronquial moderada y severa.

➤ **Otros tratamientos**

- **Ibuprofeno:** Dosis altas de ibuprofeno (25 a 30 mg/kg), han demostrado ser útiles en niños de 6 a 17 años que tienen una buena función pulmonar (FEV1 >60). Sin embargo, el nivel terapéutico está muy cercano al nivel tóxico, por lo que se debe monitorizar con niveles plasmáticos. No se recomienda para pacientes con anomalías más graves de la función pulmonar o mayores de 18 años, por faltar pruebas que demuestren un beneficio.
- **Macrólidos:** La evidencia de las propiedades anti-inflamatorias de los Macrólidos es ampliamente conocida. En especial la Azitromicina, su administración durante períodos prolongados produce una mejoría en la función pulmonar, en la calidad de vida y una menor necesidad de ciclos de antibióticos endovenosos. Sus efectos se deben a su acción inmunomoduladora, que inhibe la quimiotaxis de neutrófilos, la producción de mediadores inflamatorios y la adherencia de bacterias como *Pseudomonas aeruginosa*. La azitromicina ocasiona la pérdida de los flagelos de la *Pseudomonas aeruginosa*, disminuyendo la formación del alginato que forma el biofilm que ayuda a la formación de colonias bacterianas.

Se sugiere el tratamiento crónico con azitromicina para pacientes de seis años y mayores que están crónicamente infectados con *P. aeruginosa*:

Dosis:

- Hasta 25kg: 10 mg/kg/ día 1 dosis días alternos.
- De 25 a 40 kg: 250 mg/día, lunes, miércoles y viernes.
- Más de 40 kg: 500 mg/día, lunes, miércoles y viernes.

e. **TRATAMIENTO CON MODULADORES**

Las terapias con moduladores del regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), han sido desarrolladas para tratar la FQ en su defecto básico: el mal funcionamiento del canal. Ninguna de estas terapias son lo suficientemente efectivas como para usarlas como tratamientos únicos, por lo que, sumadas a las terapias sintomáticas convencionales (antibióticos, mucolíticos, kinesioterapia, soporte nutricional, entre otras), permiten a gran cantidad de pacientes llegar a la vida adulta, con una buena calidad de vida.

Existen dos tipos de terapias moduladoras: las potenciadoras y las correctoras. Las potenciadoras mejoran la apertura del canal de CFTR para incrementar el transporte del cloro cuando la proteína está inserta en la membrana apical. Ejemplos: Ivacaftor y Elexacaftor. Y las correctoras actúan mejorando el tráfico intracelular de la proteína desde el retículo endoplásmico hacia la membrana celular. Ejemplos: Elexacaftor, Lumacaftor, Tezacaftor.

La selección de moduladores depende de la edad y el genotipo del paciente, como se resume en los algoritmos (algoritmo 1 y algoritmo 2).

DEBEN SER PRESCRIPTOS POR MEDICOS QUE FORMAN PARTE DEL EQUIPO DE LA UNIDAD o CENTRO
MULTIDISCIPLINARIO FQ

➤ Ivacaftor

Potenciador cuyo efecto es incrementar el tiempo en que el canal CFTR está abierto, lo que permite el transporte de cloro. Es un medicamento oral de pequeño peso molecular que fue diseñado específicamente para tratar a pacientes que tienen una mutación G551D en al menos uno de sus genes CFTR.

Indicaciones:

Monoterapia con ivacaftor para pacientes ≥ 1 mes de edad con mutaciones elegibles (Algoritmo 1), si el paciente no es elegible para la terapia dual o triple.

Dosificación y administración:

Paciente <6 meses:

- Edad ≥ 1 a ≤ 2 meses y ≥ 3 kg de peso corporal (y sin insuficiencia hepática): paquete de 5,8 mg por vía oral cada 12 horas.
- Edad ≥ 2 a ≤ 4 meses y ≥ 3 kg de peso corporal (y sin insuficiencia hepática): paquete de 13,4 mg por vía oral cada 12 horas.
- Edad ≥ 2 a ≤ 6 meses y ≥ 5 kg de peso corporal (y sin insuficiencia hepática): paquete de 25 mg por vía oral cada 12 horas.

Pacientes ≥ 6 meses a ≤ 6 años:

- De 5 kg a ≤ 7 kg de peso corporal: paquete de 25 mg tomado por vía oral cada 12 horas.
- De 7 kg a ≤ 14 kg de peso corporal: paquete de 50 mg tomado por vía oral cada 12 horas.
- ≥ 14 kg de peso corporal: paquete de 75 mg tomado por vía oral cada 12 horas.

Pacientes ≥ 6 años:

- 150 mg (comprimidos) por vía oral cada 12 horas.

Ivacaftor es bien tolerado. Debe ser ingerido con comidas grasas. Los efectos adversos más comunes son cefalea, odinofagia, congestión nasal, dolor abdominal, diarrea, rash, mareo, aumento de transaminasas, cataratas.

Controles: función hepática trimestral, fondo de ojo, test del sudor. La administración continua es necesaria para ver los efectos de la medicación y su suspensión elimina los beneficios.

Figura 3. Algoritmo 1: Mutaciones elegibles para Ivacaftor

Mutations eligible for IVA^[2] (individuals with ≥ 1 mutation are candidates for IVA):						
711+3A>G	D1152H	G194R	I807M	Q237H	R553Q	S1159F
2789+5G>A	D1270N	G314E	I1027T	Q359R	R668C	S1159P
3272-26A>G	E56K	G551D	I1139V	Q1291R	R792G	S1251N
3849+10kbC>T	E193K	G551S	K1060T	R74W	R933G	S1255P
A120T	E822K	G576A	L206W	R75Q	R1070Q	T338I
A234D	E831X	G970D	L320V	R117C	R1070W	T1053I
A349V	F311del	G1069R	L967S	R117G	R1162L	V232D
A455E	F311L	G1244E	L997F	R117H	R1283M	V562I
A1067T	F508C	G1249R	L1480P	R117L	S549N	V754M
D110E	F508C;S1251N	G1349D	M152V	R117P	S549R	V1293G
D110H	F1052V	H939R	M952I	R170H	S589N	W1282R
D192G	F1074L	H1375P	M952T	R347H	S737F	Y1014C
D579G	G178E	I148T	P67L	R347L	S945L	Y1032C
D924N	G178R	I175V	Q237E	R352Q	S977F	

Nota. Adaptado de Cystic fibrosis: Treatment with CFTR modulators 2024

➤ Ivacaftor/Lumacaftor

Asociación del potenciador ivacaftor y un corrector lumacaftor que mejora el tráfico del CFTR hacia la membrana apical e incrementa el tiempo de apertura. Ha demostrado efectividad en las pacientes homocigotas para la mutación F508del, lo que mejora la función pulmonar medida a través del VEF1 o FVC y reduce significativamente las exacerbaciones y con una tasa menor de declinación del VEF1 comparado con controles.

Indicación:

Para pacientes de 1 a 2 años que son homocigotos por la mutación F508del (Algoritmo 2).

El tratamiento debe cambiarse a Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor (ETI) cuando el niño cumpla dos años.

Dosificación:

Niños de 1 a 2 años:

- Peso entre 7 y \leq 9 Kg: un paquete de gránulos (que contiene lumacaftor 75 mg e ivacaftor 94 mg) por vía oral cada 12 horas.
- Peso entre 9 y \leq 14 Kg: un paquete de gránulos (que contiene lumacaftor 100 mg e ivacaftor 125 mg) por vía oral cada 12 horas.
- Peso $>$ 14 kg: Un paquete de gránulos (que contiene lumacaftor 150 mg e ivacaftor 188 mg) tomados por vía oral cada 12 horas.

Debe ser ingerido con comidas grasas. Los efectos adversos más comunes son tos, disnea, nasofaringitis, náusea, diarrea, opresión torácica. Esta última es más frecuente en los pacientes con gran afectación respiratoria o en las primeras semanas de tratamiento, por lo que puede disminuir la dosis para después incrementarla gradualmente o comenzar a mitad de la dosis. Se debe reducir la dosis en la afectación hepática moderada y evaluar los riesgos-beneficios en la afectación grave.

➤ Tezacaftor + Ivacaftor

Asociación de un corrector (tezacaftor) y un potenciador (ivacaftor).

Indicación:

Pacientes homocigotas F508del o pacientes con, al menos, una de las 26 mutaciones, que responda al tezacaftor + ivacaftor sobre la base de datos clínicos e in vitro. Para pacientes de seis años o más.

Dosificación:

- Pacientes \geq 6 años:
 - $<$ 30 kg: Una tableta combinada (que contiene tezacaftor 50 mg e ivacaftor 75 mg) por vía oral por la mañana e ivacaftor 75 mg por vía oral por la noche.
 - \geq 30 kg: Una tableta combinada (que contiene tezacaftor 100 mg e ivacaftor 150 mg) por vía oral por la mañana e ivacaftor 150 mg por vía oral por la noche.

Efectos adversos:

Cefalea, congestión sinusal y mareos. Menos sensación de opresión torácica comparado con el lumacaftor + ivacaftor.

Controles:

Función hepática (transaminasas y bilirrubina) basal y cada 3 meses en el primer año y luego anual, tensión arterial, fondo de ojo test del sudor. Todos los moduladores tienen interacciones con varios medicamentos, como antimicóticos, anticonceptivos orales, rifampicina, por lo que es necesario revisar minuciosamente las acciones por tomar según el prospecto terapéutico.

Ante enfermedad hepática moderada (Child-Pugh B), es necesario reducir la dosis. El aumento de transaminasas mayor de 5 veces el límite superior del normal o transaminasas mayores de 3 veces con aumento de bilirrubina mayor de 2 veces requiere la suspensión de la medicación.

➤ **Elexacaftor + Tezacaftor + Ivacaftor (ETI)**

Es una terapia importante para las personas que tienen al menos una mutación F508del y para aquellas con cualquier otra mutación del gen CFTR. El ETI fue aprobado en los Estados Unidos en 2019 y aprobado en Inglaterra y la Unión Europea en 2020. Ha demostrado disminuir los valores de cloro en el test de sudor (un biomarcador de la función del CFTR), mejorar la función pulmonar (VEF1 y FVC), puntajes de calidad de vida y el peso corporal, y disminuir significativamente la ocurrencia de exacerbaciones respiratorias, que, se sabe, se asocian a una declinación progresiva y acelerada de la función pulmonar.

Indicaciones:

Se recomienda ETI para pacientes ≥ 6 años con cualquiera de los siguientes genotipos:

- Dos copias de mutación F508del (homocigotos).
- Una copia de la mutación F508del (heterocigotos) independientemente de lo que esté presente en su segundo alelo CFTR.
- Una mutación de CFTR que responde a ETI según datos in vitro; las mutaciones de respuesta se enumeran en el Algoritmo 1.

Si un paciente tiene un genotipo que es elegible para más de una terapia, sugerimos comenzar con la terapia máxima disponible para el grupo de edad del paciente (es decir, ETI > terapia dual > monoterapia). Luego avanzamos en la terapia cuando el paciente cumple con el criterio de edad para cada combinación de medicamentos. Si un paciente desarrolla una reacción adversa clínicamente significativa al pasar a la siguiente terapia (por ejemplo, erupción cutánea después del inicio de la ETI), volvemos al régimen de tratamiento anterior.

Dosificación y administración:

Pacientes de 2 a <6 años:

- Peso <14 kg: Un paquete combinado (que contiene 80 mg de elexacaftor, 40 mg de tezacaftor y 60 mg de ivacaftor) tomados por vía oral por la mañana y un paquete de ivacaftor (que contiene 59,5 mg de ivacaftor) tomados por vía oral por la noche.
- Peso ≥ 14 kg: combinado (que contiene 100 mg de elexacaftor, 50 mg de tezacaftor y 75 mg de ivacaftor) tomados por vía oral por la mañana y un paquete de ivacaftor (que contiene 75 mg de ivacaftor) tomados por vía oral por la noche.

Pacientes de 6 a <12 años:

- Peso <30 kg: 2 comprimidos combinados (cada uno con elexacaftor 50 mg, tezacaftor 25 mg e ivacaftor 37,5 mg), por vía oral por la mañana y 1 comprimido de ivacaftor (que contiene ivacaftor 75 mg), por vía oral por la noche.
- Peso ≥ 30 kg: 2 comprimidos combinados (cada uno con elexacaftor 100 mg, tezacaftor 50 mg e ivacaftor 75 mg), por vía oral por la mañana y 1 comprimido de ivacaftor (que contiene ivacaftor 150 mg), por vía oral por la noche.

1. Pacientes ≥ 12 años:

- 2 comprimidos combinados (cada uno con elexacaftor 100 mg, tezacaftor 50 mg e ivacaftor 75 mg), por vía oral por la mañana y 1 comprimido de ivacaftor (que contiene ivacaftor 150 mg), por vía oral por la noche.

El ETI debe tomarse con alimentos que contienen grasa porque mejora la absorción. Evitar los alimentos que contienen pomelo. Se necesitan reducciones de dosis para pacientes con insuficiencia hepática o para aquellos que están tomando medicamentos que son inhibidores del citocromo P450, como itraconazol, claritromicina, fluconazol o ritonavir.

Efectos adversos:

Dolor abdominal, diarrea, erupción cutánea, aumento de las transaminasas y/o bilirrubina, ansiedad, depresión, hipertensión arterial. Todos los moduladores CFTR aprobados cruzan la placenta y a la leche materna (Tabla 19), pero hasta el momento no hubo evidencia de teratogenicidad.

Se recomienda: Medición de las transaminasas hepáticas y Bilirrubina sérica antes del inicio de los tratamientos con moduladores, con una monitorización continua cada tres meses durante el primer año y luego anualmente a partir de entonces.

La dosis debe interrumpirse: Si las concentraciones de ALT o AST son más de cinco veces el límite superior de lo normal o si ALT o AST es mayor que tres veces el límite superior de lo normal con bilirrubina superior a dos veces el límite superior de lo normal. Por el contrario, en ausencia de elevaciones concomitantes en las transaminasas o síntomas de lesión hepática, no es necesario interrumpir la ETI.

Posología en poblaciones especiales:

Los ajustes de dosis, según las situaciones particulares, se encuentran descritas en las Tablas 18 y 19.

Tabla 17. Ajuste de dosis para pacientes con Insuficiencia hepática

Leve (Child-Pugh Clase A)	Moderada (Child-Pugh Clase B)	Grave (Child-Pugh Clase C)
Sin ajuste de dosis	El uso debe ser considerado cuando hay una necesidad médica clara y el beneficio exceda el riesgo. Si se usa ETI, debe ser usado con precaución a una dosis reducida, como sigue: - <u>Día 1:</u> tomar dos comprimidos de Elaxacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor por la mañana. - <u>Día 2:</u> Tomar 1 comprimido de Elaxacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor por la mañana. -Continúe luego alternando la dosis del Día 1 y la del Día 2. -No debe tomarse la dosis del comprimido de Ivacaftor por la noche.	No debe usarse

Tabla 18. Ajuste de dosis para pacientes que toman fármacos que son inhibidores del Citocromo P450 3A (CYP3A)

Inhibidores moderados de CYP3A				
	DIA 1	DIA 2	DIA 3	DIA 4
Dosis de la mañana	2 comprimidos de Elaxacaftor/Tezacaftor/Ivacaftro	1 comprimido de Ivacaftro	2 comprimidos de Elaxacaftor/Tezacaftor/Ivacaftro	1 comprimido de Ivacaftor
Dosis de la noche	Ninguna dosis			

Ejemplos de fármacos: Fluconazol, Norfloxacin, Metronidazol entre otros.

Inhibidores potentes de CYP3A				
	DIA 1	DIA 2	DIA 3	DIA 4
Dosis de la mañana	2 comprimidos de Elaxacaftor/Tezacaftor/Ivacaftro	Ninguna dosis	2 comprimidos de Elaxacaftor/Tezacaftor/Ivacaftro	Ninguna dosis
Dosis de la noche	Ninguna dosis			

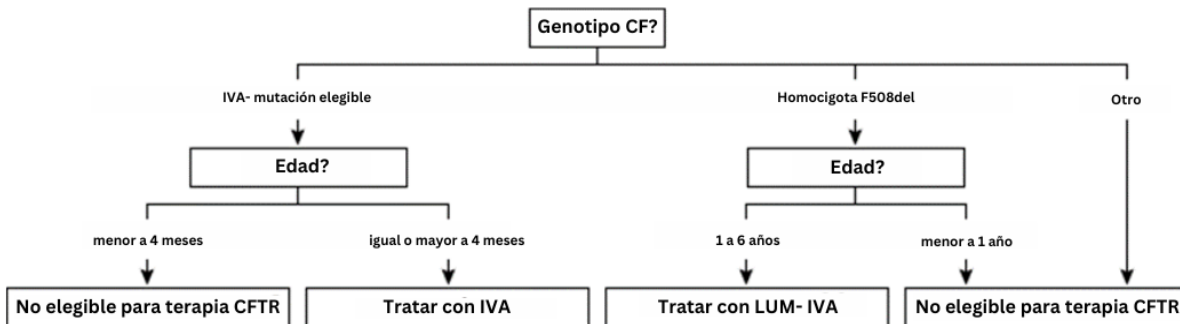
Ejemplos de fármacos: Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Claritromicina, Rifampicina, Rifabutina, Ciprofloxacina entre otros.

Figura 4. Algoritmo 2. Mutaciones elegidas para terapia con ETI

Mutations eligible for ELX-TEZ-IVA are: ¶[1]								
■ F508del (homozygous or heterozygous) or ■ ≥1 of the following gene mutations:								
546insCTA	D1152H	F1074L	G1069R	I1139V	M1101K	R117L	R1283M	V201M
3141del9	D1270N	F1099L	G1244E	I1269N	P5L	R117P	R1283S	V232D
A46D	E56K	G27R	G1249R	I1366N	P67L	R170H	S13F	V456A
A120T	E60K	G85E	G1349D	K1060T	P205S	R258G	S341P	V456F
A234D	E92K	G126D	H139R	L15P	P574H	R334L	S364P	V562I
A349V	E116K	G178E	H199Y	L165S	Q98R	R334Q	S492F	V754M
A455E	E193K	G178R	H939R	L206W	Q237E	R347H	S549N	V1153E
A554E	E403D	G194R	H1054D	L320V	Q237H	R347L	S549R	V1240G
A1006E	E474K	G194V	H1085P	L346P	Q359R	R347P	S589N	V1293G
A1067T	E588V	G314E	H1085R	L453S	Q1291R	R352Q	S737F	W361R
D110E	E822K	G463V	H1375P	L967S	R31L	R352W	S912L	W1098C
D110H	F191V	G480C	I148T	L997F	R74Q	R553Q	S945L	W1282R
D192G	F311del	G551D	I175V	L1077P	R74W	R668C	S977F	Y109N
D443Y	F311L	G551S	I336K	L1324P	R74W;D1270N	R751L	S1159F	Y161D
D443Y;G576A;R668C	F508C	G576A	I502T	L1335P	R74W;V201M	R792G	S1159P	Y161S
D579G	F508C;S1251N	G576A;R668C	I601F	L1480P	R74W;V201M;D1270N	R933G	S1251N	Y563N
D614G	F508del	G622D	I618T	M152V	R75Q	R1066H	S1255P	Y1014C
D836Y	F575Y	G628R	I807M	M265R	R117C	R1070Q	T338I	Y1032C
D924N	F1016S	G970D	I980K	M952I	R117G	R1070W	T1036N	
D979V	F1052V	G1061R	I1027T	M952T	R117H	R1162L	T1053I	
Mutations that are NOT eligible for ELX-TEZ-IVA but are eligible for TEZ-IVA are: ¶[2]								
711+3A>G								
2789+5G>A								
3272-26A>G								
3849+10kbC>T								
E831X								

Nota. Adaptado de Cystic fibrosis: Treatment with CFTR modulators 2024

Figura 5. Algoritmo 3. Selección de Terapia moduladora de CFTR para pcFQ menores a 6 años



➤ **Efectos de los moduladores sobre la leche materna**

Hay pocos datos sobre los CFTR elexacaftor, ivacaftor, lumacaftor y tezacaftor pero datos limitados indican que la excreción en leche es mínima y no se han observado problemas clínicos ni oftalmológicos en más de 30 lactantes cuyas madres tomaban dichas medicaciones. Autores expertos consideran que estos medicamentos se pueden administrar durante la lactancia. (LactMed, Hale, Jain 2021)

Tabla 19. Efectos de los moduladores sobre la leche materna

CFTR	RIESGO MUY BAJO	RIESGO BAJO	RIESGO ALTO	RIESGO MUY ALTA
------	-----------------	-------------	-------------	-----------------

	Producto seguro compatible con la lactancia	Producto posiblemente seguro, probablemente compatible	Producto poco seguro, difícil de compatibilizar	Producto contraindicado durante la lactancia
ELEXACFTOR				
IVACFTOR				
TEZACFTOR				
LUMACFTOR				

Obs: RIESGO MUY BAJO: Producto seguro compatible con la lactancia. RIESGO BAJO: Producto posiblemente seguro, probablemente compatible: Hay que considerar las dosis, los horarios, el tiempo de administración, la edad del lactante, etc. y realizar un seguimiento del lactante y la lactancia.

f. TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES

➤ Neumotórax espontáneo:

La ocurrencia del neumotórax es rara en la edad pediátrica, su incidencia aumenta con la edad. Se debe tener un alto índice de sospecha. Se sospecha neumotórax espontáneo ante un deterioro inesperado, dolor en el pecho inexplicable o empeoramiento de la dificultad respiratoria. En caso de duda, se debe realizar una radiografía de tórax, o una tomografía computarizada para detectar o determinar el sitio óptimo para la colocación del tubo de drenaje.

Los principales factores de riesgo son la edad avanzada y la enfermedad pulmonar obstructiva más grave. El neumotórax recurrente es una indicación para la derivación a un centro de trasplantes. El tratamiento en pacientes con FQ no difiere del de los pacientes con otros tipos de enfermedad pulmonar.

➤ Hemoptisis

El esputo hemoptoico o hemoptisis menor es frecuente en presencia de bronquiectasias y cuando persiste, puede indicar una exacerbación pulmonar. Se trata de una complicación no muy frecuente y se considera rara en niños pequeños siendo más común en adolescentes. Se origina por la erosión de un vaso arterial sistémico, frecuentemente arterias bronquiales que irrigan áreas de inflamación crónica de las vías respiratoria

La hemoptisis es común en la infección crónica, pudiendo indicar un deterioro, por lo que es mandatorio cultivar el esputo y considerar un tratamiento con antibióticos. Se ha identificado al *Staphylococcus aureus* como bacteria asociada a una mayor probabilidad de hemoptisis masiva.

Según el volumen de hemorragia se considera:

- Leve: < 30 ml/día.
- Moderada: 30-150 ml/día.
- Grave: > 150 ml/día.
- Masiva: >240 ml/día o que requiera transfusión masiva.

La hemoptisis amenazante será definida por el riesgo vital que representa: disnea, signos de hipervolemia y en función de: volumen perdido (>600 ml/día), velocidad de la hemorragia y estado funcional cardiorrespiratorio de base. Ante esta situación el paciente debe ser trasladado a UTI. Los casos más leves deben quedar en observación durante 6 a 8 hs.

Ante un caso de hemoptisis se debe descartar sangrado proveniente del tracto respiratorio superior o gastrointestinal, aspiración de cuerpo extraño o medicaciones.

Guía de actuación:

1. En todos los casos:

- Radiografía simple de tórax
- Laboratorio: hemograma, perfil hepático, crisis sanguínea y gasometría.
- Tipificación y muestra para prueba cruzada.
- Cultivo de esputo.

2. *Sangrado ocasional y autolimitado* con persistencia de mínima expectoración hemoptoica:

- El paciente queda en observación 6-8 hs.

3. *Sangrado moderado a grave*:

- Hospitalización: reposo en cama decúbito homolateral, cuantificar volumen de la hemoptisis y monitorización del paciente.
- asegurar permeabilidad de la vía aérea.
- disponer de acceso venoso seguro y reserva de sangre.
- tratamiento: antitusígenos, antibióticos intravenosos (cobertura para *S. aureus*), oxigenoterapia continua.
- considerar administrar correctores de defectos de la coagulación si fuere necesario como vitamina K, crioprecipitados.
- No administrar AINES.
- Continuar fisioterapia regular, evitar palmadas torácicas por 24 hs.

4. *Hemoptisis masiva*:

- Ingreso a UCI, intubación selectiva
- Broncoscopia: realizada durante hemoptisis activa no la agrava y permite realizar varias técnicas, en general con buenos resultados, pero de utilidad transitoria: lavados con suero fisiológico frío, adrenalina al 1/10000 y bloqueo de la luz bronquial.
- Arteriografía bronquial: a través de cateterización arterial, intervención a la vez diagnóstica y terapéutica, pues permite localizar y embolizar los vasos sangrantes.
- Valorar la resección quirúrgica del foco si está localizado y si es accesible, o cuando otras medidas son ineficaces.

5. *Si el sangrado masivo es persistente o recurrente*: durante un período corto (diariamente durante 7 días con >100 ml en 3/7 días) considerar:

- Vasopresina intravenosa (argipresina): ocasionalmente útil. La dosis pediátrica es de 0,3 unidades/kg (máximo 20 unidades) durante 20 minutos, seguido de 0,3 unidades/kg/hora (máximo 1 unidad/kg/hora) continuo durante 12 horas después de que el sangrado se detuvo y se retira gradualmente durante 24-48 horas (duración máxima 72 horas). Puede provocar intoxicación por agua y puede provocar broncoconstricción.
- Broncoscopia: rara vez es útil en niños con hemorragia aguda. Con hemoptisis masiva, realizar broncoscopia rígida. Esto Permite la eliminación del coágulo (técnica difícil y con riesgo de precipitar más sangrado), taponamiento del sitio de sangrado usando un catéter de Fogarty, o hemostasia con pegamento de trombina o lavado con solución salina helada/lavado vasoconstrictor.
- Arteriografía selectiva con embolización: debe ser realizada por personal especializado en el área.
- La lobectomía: se considera como último recurso.

➤ **Hipertensión pulmonar:**

La enfermedad pulmonar crónica avanzada en la fibrosis quística puede complicarse por la hipertensión pulmonar, que se correlaciona con la gravedad de la enfermedad pulmonar. En la mayoría de los casos, los pacientes con FQ con hipertensión pulmonar tienen un compromiso pulmonar grave (por ejemplo, volumen espiratorio forzado en un segundo [FEV1] <40 por ciento predicho, hipoxemia o hipercapnia) y la hipertensión pulmonar a menudo se detecta en el contexto de la evaluación para el trasplante de pulmón.

➤ **Amiloidosis:**

La amiloidosis es una enfermedad sistémica caracterizada por el depósito extracelular de proteínas fibrilares. La afectación renal es muy frecuente en esta entidad. Es una complicación reconocida de la FQ (fundamentalmente en pacientes de larga evolución y con mal control de la enfermedad), pero muy rara, no se conoce su incidencia en FQ y se asocia con mal pronóstico. La amiloidosis secundaria debe sospecharse en aquellos sujetos con FQ de larga evolución o mal control, que presenten proteinuria, edemas, hepatoesplenomegalia y/o problemas tiroideos. Además, la

amiloidosis de afectación renal es frecuente que evolucione a insuficiencia renal en un periodo relativamente corto (meses o años), lo cual está relacionado con mal pronóstico. Es importante el diagnóstico precoz para poder realizar los ajustes terapéuticos necesarios con vistas al trasplante renal, y en los pacientes con FQ puede valorarse el trasplante conjunto de pulmón-riñón. La microalbuminuria anual debería realizarse como prueba de cribado, aunque es necesaria la biopsia renal para la confirmación diagnóstica. Hasta el momento no se dispone de un tratamiento eficaz, éste se dirige al órgano afectado y fundamentalmente al control de la infección e inflamación bronquial crónica.

➤ **Sibilancias recurrentes/enfermedad severa de pequeñas vías aéreas:**

Según pruebas cutáneas para alérgenos comunes, al menos el 50% de los pacientes con FQ son atópicos, aunque excluyendo a los casos asociados a infección crónica por *Aspergillus*, la incidencia es similar a los pacientes no FQ.

No obstante, existe un pequeño grupo de pacientes de difícil manejo con los tratamientos habituales, caracterizados por:

- Poca o nula producción de esputo (a pesar de grandes cantidades en el pecho).
- Sibilancias.
- Opresión en el pecho.
- Un patrón de función pulmonar obstructiva grave.
- LCI a menudo marcadamente anormal.
- Pocas o ninguna bronquiectasia en la tomografía computarizada.
- A menudo, pero no siempre, IgE >500 iu/l.
- Más común en niñas.

En estos casos es mandatorio investigar sobre la infección por *Aspergillus* (ABPA) el cual es la causa más frecuente de esta entidad. Además, investigar sobre aparición de nuevas bacterias en el esputo incluso MNT, preguntar sobre nuevas mascotas en el hogar.

Si todos estos son negativos:

- Realizar una tomografía computarizada para evaluar el daño estructural o las bronquiectasias (incluidas las espiratorias).
- Considerar la broncoscopia y el estudio del pH.
- Investigar presencia de diabetes relacionada con la FQ y realizar una prueba de monitoreo continuo de glucosa sistémica.
- Buscar otros aeroalérgenos, incluidos los ácaros del polvo doméstico, el polen de árboles y pastos, y cualquier mascota que se encuentre en el hogar con panel de IgE específico.

Tratamiento:

Inicio:

- Agonistas β_2 de acción corta: de 4 a 10 inhalaciones, 3 a 4 veces al día mediante un espaciador, si es necesario.
- Combinación de un esteroide inhalado (fluticasona) y un agonista β_2 de acción prolongada (salmeterol). Utilizar regularmente con dosis adicionales "según sea necesario" administradas a lo largo del día (régimen SMART). El máximo que recomendamos es 400/12 dos veces al día y se permiten 4 dosis adicionales de 200/6 cada 24 horas.
- Polvo seco de Relvar Ellipta (furoato de fluticasona con vilanterol), una vez al día, 92 mcg / dosis de 22 mcg para un niño >12 años: 1 inhalación OD. La potencia del furoato de fluticasona equivale a 500 mcg de propionato de fluticasona/día o 1000 mcg de beclometasona/día.

Si resistencia al tratamiento de inicio:

- Prednisona: 2mg/kg/día por las mañanas, mantener 14-21 días. Si hay mejora, disminuir en 2 semanas a 1 mg/kg/d en días alternos.
- Metilprednisolona en pulsos: 10 mg/kg/d (máximo 1 gr/d) por 3 días. Puede ser repetido en una dosis a la semana en casos severos y refractarios.

- Azitromicina: 250 mg/día si <40 kilos o 500 mg/día si >40 kilos por 6 meses, puede ser beneficioso, la mejoría se empieza a observar a las 2 semanas de iniciado el tratamiento.

g. HOSPITALIZACIÓN

Siempre en aislamiento respiratorio con medidas de control de infección intrahospitalarias.

➤ Indicaciones de hospitalización:

- Exacerbación respiratoria moderada a severa.
- Hallazgo de cultivos positivos a: estafilococo multirresistentes, primera infección, enterococo resistente, bacterias resistentes a carbapenémicos y *Clostridium difficile*.
- Mala respuesta a tratamiento ambulatorio.
- Complicaciones graves (neumotórax, hemoptisis).
- Trastorno hidroelectrolítico.
- Complicaciones nutricionales (poco progreso en el peso).
- Complicaciones digestivas (obstrucción intestinal, pancreatitis).
- Trastorno familiar y/o falta de red de apoyo.
- Cirugía electiva (catéter, gastrostomía, cirugía dental, sinusitis).

La historia clínica debe consignar:

- Motivo de hospitalización.
- Anamnesis y examen físico completo con peso (en kg y percentiles), talla (percentiles o z score dependiendo de la edad), circunferencia craneana (en menor de 1 año), signos vitales y saturación evaluada por oxímetro de pulso.
- Último cultivo positivo de secreción bronquial y su sensibilidad (con la fecha).
- Pruebas de función pulmonar (VEF₁, CVF, FEF_{25-75%}) realizadas el último año, si aplica por la edad.
- Antecedentes de hospitalizaciones anteriores.
- Tratamientos actuales con dosis y frecuencia.
- Evaluar conocimiento del nebulizador y equipo.
- Técnicas kinésicas usadas.
- Alergia o reacciones adversas a medicamentos.
- Antecedentes psicosociales: Registra ausentismo escolar, condiciones de la vivienda, presencia de mascotas, tabaquismo activo o pasivo, situación socioeconómica, embarazo y adherencia al tratamiento.

Procedimientos y exámenes durante la hospitalización

- Pesar dos veces por semana y medir la circunferencia de cráneo en menores de 1 año.
- Al ingreso: Hemograma, proteína C reactiva, electrolitos plasmáticos, perfil bioquímico y renal, perfil hepático con tiempo de protrombina y niveles de vitaminas liposolubles y otros según decisión del médico tratante. Los que luego se repetirán según el cuadro clínico, resultados y uso de medicamentos.
- Cultivo de esputo corriente o inducido con solución hipertónica o hisopado faríngeo al ingreso, salvo que tenga un cultivo anterior dentro de los 7 días previos.
- Aspirado nasofaríngeo para diagnóstico viral según sospecha clínica.
- Radiografía de tórax.
- Función pulmonar (espirometría) al ingreso, luego semanal si aplica por la edad.

- Monitorizar niveles plasmáticos de antibióticos.
- Evaluación auditiva.

➤ Tratamientos durante la hospitalización

Hay que recordar que la farmacocinética de los antibióticos en FQ es diferente a pacientes que no padecen la enfermedad: en general se necesitan dosis mayores.

1. Antibióticos

En pacientes con cultivos previos (-), cultivos con flora comensal y/o falta de cultivos previos: Iniciar tratamiento antibiótico triasociado con cobertura para *S. aureus* y *P. aeruginosa* hasta el rescate del cultivo (5 a 7 días).

- Si el resultado del cultivo es (+): ajustar el tratamiento según el microorganismo identificado y antibiograma, completando 10-14 días, excepcionalmente podrá ser más prolongado según respuesta clínica y el microorganismo aislado.
- Si el resultado es (-) con buena evolución clínica o cultivos (+) a microorganismos habituales (*Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catharralis*, *Haemophilus influenzae*): completar 10 días de tratamiento convencional de primera línea según antibiograma.
- Pacientes con cultivos previos (+): iniciar tratamiento antibiótico según último microorganismo documentado y considerar cubrir microorganismos que están provocando una infección crónica. Luego ajustar el tratamiento según resultados de cultivo y antibiograma.

Suministro de antibióticos

Idealmente en el manejo de las drogas se debería contar con un químico farmacéutico clínico, cuyo rol es:

- Optimizar los tratamientos antimicrobianos según los parámetros de farmacocinética y farmacodinamia.
- Interpretar los niveles plasmáticos de antibióticos y antifúngicos.
- Generar planes de farmacovigilancia activa y reportar reacciones adversas.
- Orientar al equipo clínico en el uso de nuevos medicamentos.
- Evaluar interacciones farmacológicas de los
- pacientes que reciben múltiples drogas.
- Apoyar al equipo de enfermería con respecto a diluciones, administración y estabilidad de los medicamentos.
- **Si la duración del tratamiento antibiótico durará mas de 14 días, prever un acceso venoso seguro (periférico centralizado, vía venosa central, etc).**

Para su correcto uso, el suministro de algunos antibióticos debe acompañarse con medición de niveles plasmáticos.

Medición de niveles de Aminoglucósidos

- **Nivel peak:** Se relaciona con la eficacia y se mide entre 30 min a 1 hora después de finalizada la infusión. El valor debe ser 10 veces al de la concentración inhibitoria mínima (CIM). En caso de estar en un tratamiento empírico se sugiere un nivel peak de 40 µg/ml.
- **Nivel valle:** se toma previo (hasta 30 min) a la administración del aminoglucósido, su valor debe ser menor a 1 µg/ml para así evitar la aparición de nefrotoxicidad.

El peak se debe medir luego de la segunda dosis del antibiótico mientras que el valle puede ser previo la tercera dosis. Los pacientes con dosis altas de amikacina (30 mg/kg/día), tratamiento mayor a 7 días y uso concomitante de fármacos nefrotóxicos, son los que más se benefician con la monitorización. Los aminoglucósidos pueden producir ototoxicidad, por lo que se debe realizar una evaluación auditiva.

Medición de niveles de Vancomicina

Fármaco que depende tanto del tiempo como de la concentración para ejercer su efecto bactericida. Se recomienda medir niveles peak y valle con el fin de aproximarse a un valor de área bajo la curva sobre la CIM, el cual, debe ser mayor a 400 µg/ml. En caso de no contar con QF clínico, monitorizar niveles valle (pre dosis), el que debe estar en un rango de 10-20 µg/ml. El tiempo ideal de monitorización es previo a la cuarta dosis, así también, en el caso de niveles fuera de rango terapéutico se recomienda volver a tomar niveles luego de la cuarta dosis posterior al ajuste.

Otros controles:

En tratamientos prolongados se recomienda la medición de niveles plasmáticos de forma seriada semanal y si el tratamiento está asociado con aminoglucósidos, control semanal de la función renal con creatinina sérica y nitrógeno ureico.

-Beta lactámicos: utilizar infusiones prolongadas de 3 horas para cefepime, ceftazidima y meropenem, con el fin de aumentar su eficacia, especialmente en pacientes con infección crónica por *P. aeruginosa*.

-Colistínmetato sódico inhalado: No está disponible en Paraguay para nebulizar, se puede usar la solución intravenosa. Utilizar mínimo 4 ml de suero fisiológico por ampolla de colistínmetato y administrar inmediatamente, ya que el paso del tiempo favorece el paso de colistínmetato a colistín el que se asocia con broncoespasmo. Durante el procedimiento de nebulización y debido al espesor que tiene el medicamento, se pueden adicionar al nebulizador 4 ml de suero fisiológico a fin de lograr una mezcla que permita alcanzar el tamaño ideal de la partícula, para mejorar la penetración al parénquima pulmonar y el funcionamiento del nebulizador mismo evitando que este se obstruya.

2. Otras indicaciones durante la hospitalización

- Kinesioterapia respiratoria al menos 3 veces al día.
- DNasa diaria.
- Solución hipertónica NaCl al 7 % 2 veces al día.
- Según estado clínico: Alimentación oral, por sonda nasogástrica o por gastrostomía.
- Mantener o ajustar tratamiento enzimático y vitaminas.
- Evaluación psicológica del paciente y su familia.
- Realizar intervenciones durante y después de la hospitalización.

Idealmente y en forma semanal se debe discutir la situación de los pacientes hospitalizados, en una reunión interdisciplinaria con todos los miembros del equipo de salud a cargo.

h. REHABILITACIÓN RESPIRATORIA

La Declaración de rehabilitación pulmonar de la ATS/ERS (2013) define la rehabilitación pulmonar como “Una intervención integral basada en una evaluación exhaustiva del paciente, seguida de terapias adaptadas al paciente que incluyen: entrenamiento con ejercicios, educación y cambio de comportamiento, diseñados para mejorar la condición física y psíquica de las personas con enfermedades respiratorias crónicas y promover la adherencia a largo plazo a conductas beneficiosas para la salud”.

Objetivos de la rehabilitación respiratoria

Objetivos a corto plazo:

- Movilizar y drenar las secreciones mediante la fisioterapia y el ejercicio aeróbico.
- Prevenir y reducir la disnea mediante técnicas de respiración, ejercicio controlado y fortalecimiento de los músculos inspiratorios y espiratorios.

Objetivos a largo plazo:

- Devolver al paciente al mayor nivel posible de funcionalidad para conseguir independencia de la familia y en su entorno social.
- Evitar la progresión de deformidades asociadas a la enfermedad, sobre todo en la etapa de la adolescencia, con la realización de ejercicios específicos o analíticos.

➤ Kinesioterapia Respiratoria (KTR)

Los kinesiólogos son los principales responsables de la labor educativa y de aplicar las técnicas kinésicas respiratorias y los regímenes de ejercicio en las pcFQ.

El tratamiento kinésico es realizado en diversos escenarios clínicos ya sea domiciliario como hospitalario.

Los padres y/o cuidadores tienen un rol importante que cumplir en el aprendizaje de las técnicas kinésicas respiratorias descritas más adelante, que ejecutarán (2 a 3 veces al día) previa capacitación y supervisión del profesional kinesiólogo.

El enfoque del tratamiento debe ser flexible y cada paciente debe tener un régimen de tratamiento individual.

Las técnicas de drenaje de secreciones retenidas en la vía aérea y el ejercicio físico son la piedra angular de la terapia respiratoria de la pcFQ.

Modalidades de técnicas de permeabilización de la vía aérea disponibles

- Aplicación de técnicas manuales sobre la pared torácica.
- Dispositivos mecánicos diseñados para inducir presión positiva y oscilación en la vía aérea.
- Utilización de técnicas respiratorias combinadas (instrumentales y no instrumentales).
- Estimulación de la actividad física

Técnicas de movilización y eliminación de secreciones instrumentales y no instrumentales

- **Ejercicios de ciclo activo:** Se realiza mediante una técnica que utiliza una secuencia de maniobras respiratorias para movilizar secreciones desde vía aérea distal hacia proximal. Estas incluyen el control de la respiración, ejercicios de expansión torácica y TEF.
- **Drenaje autógeno:** Es una técnica que consta de 3 etapas: despegamiento, acumulación y expulsión de secreciones. El objetivo es movilizar las secreciones desde las vías aéreas distales hasta proximales mediante inspiraciones y espiraciones lentas, previniendo el colapso prematuro de la vía aérea para luego facilitar su expectoración mediante el aumento del flujo espiratorio.
 - **Técnicas de respiración forzada:** consiste en espiraciones forzadas con glotis abierta, desde volúmenes pulmonares diferentes: bajos, medios y altos, con la participación de la musculatura abdominal, moviliza secreciones que se encuentran en la vía aérea proximal y mediales, mediante aceleración del flujo espiratorio. se puede subdividir en Huffing, AFE, y la tos.
 - **Huffing:** consiste en una espiración forzada que puede ser realizada a volumen pulmonar alto, medio y bajo. se produce debido a la contracción enérgica de los músculos espiratorios.
 - **Técnica de espiración forzada (TEF):** Consiste en realizar espiraciones forzadas con la glotis abierta desde volúmenes pulmonares diferentes: bajos, medios y altos intercalados con respiraciones tranquilas a volumen corriente. El objetivo por lograr es desplazar secreciones bronquiales para que puedan ser deglutidas o expectoradas. No es aconsejable su uso en pacientes con hiperreactividad bronquial ya que puede resultar en un aumento de la obstrucción bronquial.
- **Dispositivos PEP:** Estos dispositivos son de ayuda para el paciente, pero no reemplazan a la kinesioterapia respiratoria. Generan presión de forma continua o discontinua de forma oscilante (5-20 cm H₂O). El objetivo es evitar el colapso precoz de la vía aérea y mejorar la ventilación colateral desarrollando un gradiente de presión distal a la obstrucción, buscando desplazar las secreciones hacia las vías aéreas más centrales desde donde pueden ser eliminadas. Algunos dispositivos, pueden ser utilizados en conjunto con los sistemas de nebulización. Todos ellos poseen una válvula unidireccional conectada a una pieza ajustable con varios orificios de distinto tamaño donde se genera una resistencia o freno a la espiración.
 - a) **Dispositivos de presión positiva:** PEP másk®; Thera PEPR®; PiPEP®; PariPEP®; AeroPEP®.
 - b) **Dispositivos presión discontinua:** Aerobika®; Acapella® y Flutter®.
- **Tos provocada:** Se realiza en pacientes no colaboradores y consiste en la estimulación de los receptores mecánicos del reflejo de la tos ubicados en la tráquea extratorácica a nivel de la escotadura esternal para así lograr aumentar el volumen de aire espirado cuando la tos es ineficiente o no se desencadena de forma espontánea.
- **Espiración lenta prolongada (ELPr):** Técnica pasiva de ayuda espiratoria aplicada al paciente no-colaborador (por medio de una presión manual tóraco-abdominal lenta, que se inicia al final de una espiración espontánea y continúa hacia volumen residual. Su objetivo es obtener un volumen espiratorio mayor que el de una espiración habitual, promover el flujo bifásico y el reflejo de Hering-Breuer y con ello contribuir al desplazamiento de las secreciones ubicadas más periféricamente en el árbol respiratorio hacia la vía aérea central.
- **Tos asistida:** Se realiza en pacientes colaboradores y consiste en disponer las manos en el tórax del paciente, pedir una inspiración profunda seguida de una espiración forzada para luego solicitar toser de forma voluntaria. De forma paralela se ejerce una presión abdominal y/o vibropresión torácica que acompañe la aceleración del flujo espiratorio generada durante la tos.

- **Espiración lenta total con glotis abierta en lateral (ELTGOL):** Técnica activa-asistida. El paciente se ubica en decúbito lateral con el pulmón a tratar en el plano de apoyo. En esta posición, el kinesiólogo presiona con una mano la pared abdominal cercana al reborde costal inferior del pulmón apoyado, facilitando el ascenso diafragmático y con la otra mano, apoyada sobre la pared torácica supra lateral, se realiza una presión dirigida contra el hombro contra lateral, favoreciendo una desinsuflación más completa del pulmón apoyado. La espiración debe ser con la boca abierta, lenta y prolongada.

Tabla 20. Técnicas de movilización y eliminación de secreciones según la edad

Tipo de técnica	Lactantes	< 3 años	3-7 años	7-9 años	9-12 años	12-16-...
Ejercicios de Ciclo Activo	NO	NO	NO	SI	SI	SI
Drenaje autógeno	NO	NO	NO	SI	SI	SI
Dispositivos de presión positiva	NO	NO	NO	SI	SI	SI
Dispositivos PEP oscilantes	NO	NO	NO	SI	SI	SI
Espiración Lenta Forzada (TEF)	SI	SI	SI	NO	NO	NO
Huffing	NO	NO	SI/NO	SI	SI	SI
Espiración lenta total con glotis abierta en lateral (ELTGOL)	NO	NO	NO	SI	SI	SI
Tos asistida	NO	NO	SI	SI	SI	SI
Compresión – descompresión	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Tos provocada	PACIENTE NO COLABORADOR INDEPENDIENTE DE LA EDAD					
Espiración Lenta prolongada (ELpr)	PACIENTE NO COLABORADOR INDEPENDIENTE DE LA EDAD					

Tabla 21. Ejercicios para mejorar/mantener la ventilación y expansión pulmonar

Ejercicios con labios fruncidos	Consiste en oponer un freno labial al flujo espirado para hacerlo más lento. La presión bucal creada se transmite hasta la vía aérea distal, evitando su colapso, aumentando el volumen corriente y disminuyendo la FR, contribuyendo a la mejora de la ventilación alveolar y el intercambio gaseoso.
Ejercicios diafragmáticos	Es una técnica de control respiratorios a través la cual se alcanzan mayores volúmenes corriente mejorando la ventilación general, logrando patrones ventilatorios coordinados.
Ejercicios de débito inspiratorio controlado (EDIC)	Maniobras inspiratorias lentas y profundas ejecutadas en decúbito lateral, situado en la región a tratar supralateral. el objetivo de la técnica es favorecer la ventilación.

➤ **Rehabilitación respiratoria (RR)**

La rehabilitación respiratoria (RR), en ausencia de exacerbación, es un componente esencial en el manejo de las enfermedades respiratorias crónicas en la infancia. La RR ha demostrado mejorar los síntomas, el rendimiento físico, la calidad de vida y su participación social en aquellos niños que tienen limitaciones en el desarrollo de sus actividades de la vida diaria.

✓ **Recomendaciones generales:**

- La medición de las presiones inspiratorias (Pimax) y espiratoria (Pemax) máximas permite evaluar la fuerza de los músculos respiratorios. La Pimax evalúa principalmente la fuerza diafragmática; mientras que la Pemax evalúa la fuerza de los músculos intercostales y abdominales. La medición es fácil de realizar y consiste en que el paciente

debe general la máxima presión inspiratoria (a partir de un volumen residual) y espiratoria (a partir de capacidad pulmonar total contra una vía o equipo incluido). En pacientes colaboradores, el entrenamiento muscular inspiratorio debe realizarse en ausencia de exacerbación, 1 vez al día, 5 veces a la semana, a una intensidad de al menos el 30% de la Pimax- Pemax y que agregue, en cada sesión, 3 series de repeticiones, de 10 esfuerzo cada una, a carga alta (70%).

- El período de entrenamiento será de al menos 10 semanas. Se sugiere iniciar con 3 series de 3 min, con dos minutos de descanso entre cada serie (dependiendo de la capacidad de tolerancia del paciente y los signos vitales). Cuando el paciente logre tolerar adecuadamente el esquema anterior, se debe aumentar el tiempo de sobrecarga y el número de series hasta finalmente lograr las 4 series de 5 min de entrenamiento por cada sesión, manteniendo un periodo de descanso dependiendo de la estabilidad de los signos vitales, entre cada serie. Controlar Pimax- Pemax la segunda semana y luego mensualmente.
- Para un correcto entrenamiento muscular respiratorio, el paciente debe ser instruido por personal especializado, si es posible, aprendiendo a controlar el patrón de la mecánica respiratoria, de tal modo que la frecuencia respiratoria que el paciente utilice en cada sesión sea similar a la utilizada en condiciones de reposo.
- Es importante consignar que el entrenamiento es parcialmente supervisado ya que gran parte de las sesiones se realizan en el domicilio del paciente o en consultorios externos.

✓ **Entrenamiento físico general:**

La actividad física es esencial para el normal crecimiento y desarrollo del niño, además de disminuir el riesgo de desarrollar enfermedades crónicas en la edad adulta. Una alta capacidad aeróbica en sujetos con fibrosis quística está asociada de forma positiva a mejor pronóstico, menor riesgo de hospitalización y mejor calidad de vida. El uso de programas de entrenamiento ha mostrado que mejora el estado físico y la movilidad torácica, mantienen la densidad mineral ósea, mejora la sarcopenia y altos niveles de actividad física se asocian a menor caída del VEF1. Un programa de entrenamiento debe estar asociado a un test de ejercicio para evaluar la capacidad de realizar ejercicio, la capacidad funcional, la respuesta al tratamiento y la progresión de la enfermedad, siendo estos la base para la prescripción del ejercicio.

Entre los más utilizados están el test de marcha de 6 min, Shuttle Walking Test modificado y el test del escalón de tres minutos.

El entrenamiento debería ser por al menos 3 días a la semana (en lo posible 5 o más), con una duración de 30 min por sesión.

Tabla 22. Test de ejercicios para adecuar el plan de entrenamiento físico integral

Test	Materiales utilizados	Ejecución	Tiempo utilizado
Test de marcha	Conos Un pasillo de 30 metros Escala de Borg Tensiometro Saturometro Reloj Cinta métrica Cronómetro Balón de Oxígeno y dispositivo de suministro (solo según necesidad) Planilla de registro	Se colocan dos conos en un pasillo de 30 metros y se camina durante seis minutos a un ritmo rápido que permita al paciente realizar el máximo de metros posibles en este tiempo. El personal que realiza la prueba registra la sensación de disnea (ahogo), la tensión arterial, la frecuencia cardiaca, la saturación de oxígeno y los metros alcanzados de acuerdo al nivel de esfuerzo.	6 min
Shuttle walking test	Silbato Conos Un pasillo de 9 metros Escala de Borg Saturometro Reloj Cinta métrica Cronómetro Balón de Oxígeno y dispositivo de suministro (solo según necesidad)	Consiste en caminar de un lado a otro en un segmento marcado por dos conos que se encuentran a 9 m de distancia el uno del otro. El ritmo de la marcha está marcado por señales acústicas, que determinan los momentos en los que el sujeto debe cambiar de sentido. Después de cada minuto, aparece una señal distinta que indica el cambio (el aumento) del ritmo de la marcha. El supervisor de la prueba debe informar de que otro sonido significa que es necesario incrementar el ritmo de la marcha. La prueba finaliza tras 12 minutos o cuando el paciente no	12 min

	Planilla de registro	pueda continuar la marcha en el tiempo indicado.	
Test del escalón	Escalón de 45 cm Reloj Calculadora Saturómetro Cronómetro Balón de Oxígeno y dispositivo de suministro (solo según necesidad) Planilla de registro	Esta prueba requiere que se suba y baje de un escalón durante 5 minutos ininterrumpidos. Recuerda escalón de 45 cm. La cadencia se realiza a una velocidad de 30 pasos / minuto. (subir pie, subir otro pie, bajar pie, bajar el otro pie...) Transcurridos los 5 minutos, se detiene la prueba 1 minuto después de finalizar la prueba toma la frecuencia de tu pulso cardiaco (bpm) – Pulso 1 2 minutos después de finalizar la prueba toma la frecuencia de tu pulso (bpm) – Pulso 2 3 minutos después de finalizar la prueba toma la frecuencia de tu pulso (bpm) – Pulso 3 Las tres pulsaciones obtenidas se insertan en la calculadora y se obtendrá una estimación de su nivel de condición física	5 min

Entrenamiento general:

La prescripción de un entrenamiento requiere una pauta individualizada de ejercicio orientada a las necesidades y objetivos planteados y que garantice una progresión óptima de los beneficios. También hay que minimizar los riesgos y eso implica conocer las indicaciones y contraindicaciones del ejercicio, la medición, comorbilidades y las preferencias del paciente. Para cualquier modalidad de entrenamiento elegida se debe establecer la duración, la intensidad, frecuencia y progresión. en la rehabilitación respiratoria, revertir la disfunción funcional muscular o minimizar sus consecuencias es el objetivo fundamental del entrenamiento muscular general, que debe implicar tanto las extremidades inferiores como superiores y en modalidad de resistencia -tipo aeróbico- y de fuerza, siempre con un periodo de estiramiento/calentamiento previo de unos 5-10 min.

Entrenamiento tipo aeróbico o de resistencia:

- ***Miembros inferiores:*** Es la modalidad de ejercicio más utilizada en RR, existiendo la máxima evidencia para su recomendación. El ejercicio aeróbico es aquel que se realiza con esfuerzos submáximos mantenidos durante un tiempo prolongado y que implica a grandes masas musculares. Este tipo de entrenamiento tiene como objetivo aumentar la tolerancia al ejercicio del individuo a través de la mejora de la función de los grupos musculares implicados, pero también consiguiendo una mejor adaptación a nivel cardiovascular. Habitualmente en la RR hospitalaria, el entrenamiento aeróbico de MMII se realiza utilizando cicloergómetros o en tapiz rodante. Existen otras modalidades de ejercicio aeróbico, como caminar al aire libre, nadar, bailar, marcha nórdica con bastones, etc. En estudios recientes, las modalidades que incluyen caminar han demostrado ser las más adecuadas si el objetivo es mejorar la capacidad de resistencia en la marcha. Algunos de estos modos de ejercicio aeróbico tienen la ventaja de que se pueden practicar fácilmente fuera de una unidad hospitalaria de RR, en el entorno domiciliario del paciente, por lo que son muy recomendables para la fase de mantenimiento de los programas y para los protocolos exclusivamente domiciliarios. En general, el ejercicio se debe realizar como mínimo 3 veces a la semana y manteniéndose durante, al menos, 20 minutos. En cuanto a la intensidad del entrenamiento, es una cuestión muy importante en la prescripción del ejercicio terapéutico. Se sabe que el nivel de trabajo debe ser elevado porque provoca una mayor respuesta. Generalmente se establece una intensidad de trabajo que oscila entre el 60-80% de trabajo máximo ($W_{máx}$) alcanzado por el paciente en una prueba de esfuerzo máximo inicial. Respecto a la duración total del entrenamiento, se recomienda un mínimo de 8 semanas o 20 sesiones.
- ***Miembros superiores:*** El entrenamiento de endurance de MMSS es de gran importancia por la implicación de estos en numerosas actividades de la vida diaria. Puede hacerse mediante el uso de cicloergómetros de brazos o con pesos pequeños en series de muchas repeticiones.

Entrenamiento de fuerza, de MMII y MMSS:

Siguiendo el «principio de especificidad», un entrenamiento de fortalecimiento muscular es capaz de aumentar la fuerza y la masa de la musculatura ejercitada. El entrenamiento de fuerza reduce la sarcopenia y facilita la hipertrofia de las fibras musculares. La evidencia disponible apoya el uso del entrenamiento de fuerza en combinación con el entrenamiento general aeróbico, ya que consigue incrementos adicionales en la fuerza muscular periférica. Además de mejorar la función muscular, el entrenamiento de fuerza puede tener efecto en el mantenimiento o incremento de la densidad mineral ósea. Para su cumplimiento en RR, habitualmente se recurre a los ejercicios de levantamiento de pesas para miembros inferiores y miembros superiores, realizados en aparatos gimnásticos con cargas elevadas, al 70-85%

del peso máximo que se puede movilizar en una única maniobra previa (o test 1 RM), y pocas repeticiones. Una prescripción recomendable sería realizar 1-3 series de 8-12 repeticiones de estos ejercicios en 2-3 sesiones por semana. El entrenamiento de fuerza requiere una mayor supervisión del paciente y un adiestramiento adecuado del personal, para asegurarnos una correcta cumplimentación y evitar daños potenciales. En el ámbito domiciliario se recomienda el uso de mancuernas y bandas elásticas por su fácil aplicación.

Entrenamientos combinados:

Se trata de programas que incluyen ambas modalidades de ejercicio endurance/fuerza, manteniendo la duración, frecuencia e intensidad que los programas con únicos tipos de ejercicio, y compartiendo el tiempo de cada sesión entre ambos. La ventaja es que resulta un ejercicio mucho más variado y se obtienen beneficios complementarios de cada modalidad. Son el tipo de programas más recomendados en la actualidad

Tipos de tratamiento, según la edad del paciente

1. Lactantes, antes de la alimentación:

- Drenaje postural modificado (DPM): Necesita la participación de un kinesiólogo o alguna persona responsable de la familia entrenada para su realización, siendo utilizado principalmente en pacientes no cooperadores. Incluye el uso de la gravedad en posiciones de drenaje postural en conjunto con percusión y vibración. El DPM excluye la cabeza bajo la línea media (Trendelenburg), evitando así muchos de los efectos secundarios desfavorables (vómitos, reflujo gastroesofágico). Es un tratamiento que dura máximo 15 min con 3 o 4 posiciones de pocos minutos cada vez.
- Percusiones: Consisten en aplicar un golpeteo rítmico, de 4-5 Hertz, sobre el tórax del paciente con una mano ahuecada, mientras se le pide que respire profundamente. También esta técnica se conoce con el nombre en inglés clapping.
- Vibraciones: Son oscilaciones finas de las manos colocadas sobre la pared torácica intentando obtener una coordinación con la exhalación.

2. Desde lactante menor hasta los 8 años

- Tos provocada: Se realiza en pacientes no colaboradores y consiste en la estimulación de los receptores mecánicos del reflejo de la tos ubicados en la tráquea extratorácica a nivel de la escotadura esternal para así lograr aumentar el volumen de aire espirado cuando la tos es ineficiente o no se desencadena de forma espontánea.
- Espiración lenta prolongada (ELPr): Técnica pasiva de ayuda espiratoria aplicada al paciente no-colaborador (por medio de una presión manual tóraco-abdominal lenta, que se inicia al final de una espiración espontánea y continúa hacia volumen residual. Su objetivo es obtener un volumen espiratorio mayor que el de una espiración habitual, promover el flujo bifásico y el reflejo de Hering-Breuer y con ello contribuir al desplazamiento de las secreciones ubicadas más periféricamente en el árbol respiratorio hacia la vía aérea central.

3. Pacientes mayores de 6 años

- Tos asistida: Se realiza en pacientes colaboradores y consiste en disponer las manos en el tórax del paciente, pedir una inspiración profunda seguida de una espiración forzada para luego solicitar toser de forma voluntaria. De forma paralela se ejerce una presión abdominal y/o vibropresión torácica que acompañe la aceleración del flujo espiratorio generada durante la tos.
- Técnica de espiración forzada (TEF): Consiste en realizar espiraciones forzadas con la glotis abierta desde volúmenes pulmonares diferentes: bajos, medios y altos intercalados con respiraciones tranquilas a volumen corriente. El objetivo a lograr es desplazar secreciones bronquiales para que puedan ser deglutidas o expectoradas. No es aconsejable su uso en pacientes con hiperreactividad bronquial ya que puede resultar en un aumento de la obstrucción bronquial.
- Ciclo activo de la respiración: Es una técnica que utiliza una secuencia de maniobras respiratorias para movilizar secreciones desde vía aérea distal hacia proximal. Estas incluyen el control de la respiración, ejercicios de expansión torácica y TEF.

4. Pacientes desde los 8 años

- Drenaje autógeno (DA): Es una técnica que consta de 3 etapas: despegamiento, acumulación y expulsión de secreciones. El objetivo es movilizar las secreciones desde las vías aéreas distales hasta proximales mediante inspiraciones y espiraciones lentas, previniendo el colapso prematuro de la vía aérea para luego facilitar su expectoración mediante el aumento del flujo espiratorio, así evitando la generación excesiva de tos.
- Espiración lenta total con glotis abierta en lateral (ELTGOL): Técnica activa-asistida. El paciente se ubica en decúbito lateral con el pulmón a tratar en el plano de apoyo. En esta posición, el kinesiólogo presiona con una mano la pared abdominal cercana al reborde costal inferior del pulmón apoyado, facilitando el ascenso diafragmático y con la otra mano, apoyada sobre la pared torácica supra lateral, se realiza una presión dirigida contra el hombro contra lateral, favoreciendo una desinsuflación más completa del pulmón apoyado. La espiración debe ser con la boca abierta, lenta y prolongada. Esta técnica tiene como objetivo desprender y movilizar secreciones bronquiales desde la zona media y distal del árbol respiratorio para desplazarlas hacia las vías aéreas proximales.

✓ Dispositivos mecánicos

Son de ayuda en la kinesioterapia que se pueden usar desde los 4 a 5 años de edad.

• Dispositivos de presión positiva (PEP):

Estos dispositivos son de ayuda para el paciente, pero no reemplazan a la kinesioterapia respiratoria. Generan presión de forma continua o discontinua de forma oscilante (5-20 cm H₂O). El objetivo es evitar el colapso precoz de la vía aérea y mejorar la ventilación colateral desarrollando un gradiente de presión distal a la obstrucción, buscando desplazar las secreciones hacia las vías aéreas más centrales desde donde pueden ser eliminadas. Algunos dispositivos, pueden ser utilizados en conjunto con los sistemas de nebulización. Todos ellos poseen una válvula unidireccional conectada a una pieza ajustable con varios orificios de distinto tamaño donde se genera una resistencia o freno a la espiración.

- Dispositivos de presión positiva: PEP másk®; Thera PEPR®; PiPEP®; PariPEP®; AeroPEP®.
- Dispositivos presión discontinua: Aerobika®; Acapella® y Flutter®.

• Dispositivos electromecánicos desde preescolar

Chaleco inflable: Son aparatos que producen una compresión oscilatoria de alta frecuencia de la pared torácica. Es un chaleco que se ajusta firmemente sobre el tórax proporcionando compresiones oscilatorias externas a la pared torácica con una frecuencia entre 5-25 Hz. Se recomiendan 1 a 2 sesiones diarias de 20 a 30 min cada una. Existen diversos modelos en el mercado adaptados según la edad.

Nota: No reemplaza la kinesioterapia respiratoria y puede ser de ayuda para pacientes mayores.

✓ Ejercicio físico

El ejercicio disminuye la impedancia mecánica del esputo, lo que indica un posible papel del ejercicio en el mantenimiento de la higiene bronquial, un aspecto crucial del cuidado de la FQ, pudiendo una sesión de ejercicios alternados con técnicas kinésicas respiratorias ser un sustituto aceptable para una sesión de kinesioterapia respiratoria (KTR) aislada, en niños con fibrosis quística leve.

✓ Recomendaciones Generales.

Los kinesiólogos deben tener el conocimiento y la habilidad para enseñar, adaptar, entrenar y cambiar los tratamientos según las necesidades individuales del paciente.

- El número de KTR diaria varía entre cada paciente, sin embargo, se recomienda que esta debe ser realizada al menos dos veces al día durante toda la vida, y deben aumentar su frecuencia en caso de exacerbación aguda.
- A partir de la edad preescolar se puede instruir en la técnica de espiración forzada (TEF) asociada a maniobras de presión tóraco-abdominal espiratoria eventualmente con tos provocada.
- Es esencial que los kinesiólogos manejen de manera experta las distintas formas de provocar/asistir la tos.

- Las terapias basadas en la presión espiratoria positiva (PEP), la oscilación PEP y el drenaje autógeno son técnicas efectivas que pueden usarse en forma independiente.
- El drenaje postural con la cabeza bajo la línea media no debe utilizarse en forma rutinaria en niños con FQ o en persona que no se sepa si tienen diagnóstico médico de reflujo gastroesofágico. Se recomienda DPM en niños menores que no participan activamente de su terapia respiratoria.
- Cada paciente debe ser evaluado de forma individual por el kinesiólogo para establecer el régimen de técnicas kinésicas más adecuado, que se modificará de forma regular en relación al estado clínico, respuesta al tratamiento, edad y preferencias del sujeto.
- En el contexto domiciliario y previa capacitación, los padres y/o cuidadores, aplicarán técnicas kinésicas respiratorias tales como, drenaje postural modificado, vibraciones y percusiones torácicas. En niños mayores y adultos, además, podrá apoyar las técnicas de espiración forzada, drenaje autógeno y ciclo activo de la respiración que autoejecutan los pacientes. Los padres y/o cuidadores deberán recibir capacitación para el uso de los distintos dispositivos mecánicos y electromecánicos. El profesional kinesiólogo tiene la responsabilidad de supervisar el correcto uso de estos dispositivos como de la correcta ejecución de las distintas técnicas kinésicas respiratorias.

1.8 NORMAS DE CONTROL DE INFECCIONES

Cada centro de atención a pacientes con FQ debe contar con una política de control y vigilancia de las infecciones cruzadas. Por una parte, es imprescindible conocer el mapa bacteriológico de cada institución y por otra capacitar al personal de salud y a los familiares sobre las medidas de control de infección revisándolas en cada consulta.

El personal de salud debe asumir que TODOS los pacientes con FQ pueden tener microorganismos patógenos en su vía respiratoria potencialmente transmisibles a otros pacientes con FQ.

✓ RECOMENDACIONES

- Precauciones de transmisión por contacto para TODOS los pacientes independiente de su historial microbiológico ya sea en la atención ambulatoria u hospitalizada.
- En pacientes ambulatorios: Realizar aseo terminal una vez finalizada la atención. Las secreciones quedan en las superficies, en los equipos, y fonendoscopios.
- Precauciones de transmisión por gotitas: usar mascarilla quirúrgica para atender pacientes con sospecha o confirmación de microorganismos transmisibles por gotitas (*Adenovirus*, *Rhinovirus*, *Influenza*, *M. pneumoniae*).
- Uso de mascarilla quirúrgica para los pacientes que circulan dentro de las instalaciones hospitalarias excepto durante la ejecución de prueba de función pulmonar, del examen clínico y/o la habitación hospitalaria.
- Pacientes con sospecha o confirmación de infección por *M. tuberculosis* (bacilo de Koch) deben circular con la mascarilla N95.
- Todos los pacientes con FQ independiente de sus cultivos, deben estar separados por al menos 2 metros de los otros pacientes con FQ en todos los ambientes, excepto aquellos que residen en la misma casa.
- Pacientes con infección crónica por *P. aeruginosa*, *S. aureus* meticilino resistente o multirresistente y *B. cepacia* deben estar separados no permitiéndose su interacción dentro o fuera del hospital, para evitar la infección cruzada.
- Evitar actividades con tierra, desechos orgánicos, lugares húmedos, construcción de viviendas.
- Evitar actividad en sauna. Se puede utilizar piscina con adecuada desinfección y no temperada.

Precauciones para las familias

- Educar en el lavado de manos, especialmente en maniobras de kinesioterapia y nebulizaciones.
- Uso de agua hervida o estéril para aseo nasal del paciente y para el enjuague final de los equipos y para los humidificadores.

Precauciones para el personal

- Realizar una adecuada higiene del centro, siendo necesario eliminar las salas de espera y las visitas innecesarias a la institución.
- Los consultorios deben contar con superficie adecuada, ventilación al exterior, paredes lavables, lavatorios con instalación de agua y drenajes de acuerdo con las normas sanitarias, jabón líquido y alcohol al 70%.
- Aquellos que presentan infección crónica por el complejo Burkholderia cepacia o por *S. aureus* meticilin resistente tendrían que acudir en días diferentes o ser vistos en otras instalaciones. También deberían contemplarse consultas distintas para pacientes con y sin colonización por *Pseudomonas aeruginosa*.
- Lavado de manos, en los 5 momentos definidos para realizarlo.
- Usar delantal y guantes.
- Deben usar mascarilla solo a quienes ejecutan procedimientos (toma de muestras).
- Personal con lesiones de la piel no deben tener contacto con pacientes infectados con estafilococo multirresistentes.

1.9 OTROS TRATAMIENTOS EN FQ

➤ **Oxigenoterapia ambulatoria**

El empeoramiento progresivo de la función pulmonar en los pacientes con FQ, es consecuencia de la obstrucción inflamatoria de la vía aérea que conduce a Bronquiectasias, acumulación de moco y destrucción del parénquima pulmonar. Con la disminución concomitante del FEV1 y la FVC, los músculos respiratorios se ven obligados a trabajar más para mantener un adecuado intercambio de gases.

Así, en estadios muy avanzados o en las exacerbaciones respiratorias graves, el paciente presenta taquipnea con respiración superficial como mecanismo adaptativo o compensador de la sobrecarga de los músculos respiratorios, para superar las importantes resistencias pulmonares. Pero a pesar de ello, se instala una hipoventilación alveolar progresiva que conduce a hipoxemia y finalmente también a hipercapnia. La oxigenoterapia crónica domiciliaria compensa la hipoxemia, pero no corrige la hipercapnia, incluso puede empeorar si se aumenta rápidamente el aporte de oxígeno, en cuyo caso el paciente sufre signos y síntomas de hipercapnia severa.

En caso de hipoxemia sólo durante el sueño, podemos indicar oxigenoterapia nocturna para mantener una SATO2 normal, siempre y cuando no retenga CO2. Mediante un concentrador de O2 u oxígeno líquido, con un flujo en la cánula nasal de 1–3 l/min, proporcionamos el aporte necesario de O2 para corregir la hipoxemia sin generar hipercapnia. Es recomendable realizar durante una noche un registro con pulsioximetría y capnografía para ajustar el tratamiento. Si el paciente tiene hipoxia o disnea diurna, se debe indicar oxigenoterapia continua (o tantas horas como sea capaz de tolerar) para evitar o retrasar la situación de cor pulmonale.

➤ **Ventilación no invasiva (VNI)**

Ha demostrado ser eficaz en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica, fundamentalmente en enfermos con trastornos restrictivos pulmonares. También se utiliza en sesiones de fisioterapia respiratoria, para evitar la fatiga muscular respiratoria y facilitar la eliminación del esputo. En pacientes con enfermedad moderada o grave que precisan oxigenoterapia durante el sueño, utilizada como complemento podría mejorar el intercambio gaseoso en mayor grado que el tratamiento con oxígeno solo.

✓ **Efectos fisiológicos**

1. Reduce el trabajo respiratorio.
2. Mejora la ventilación alveolar.
3. Evita los efectos perjudiciales de la Hipercapnia
4. Mejora la calidad de sueño.
5. Mejora la calidad de vida.

✓ Indicaciones de la VNI en FQ

1. Situaciones agudas como Exacerbaciones respiratorias.
2. SAHS.
3. Insuficiencia respiratoria crónica.
4. Puente al trasplante pulmonar.
5. Ayuda a la fisioterapia respiratoria.

➤ Trasplante pulmonar:

Los objetivos del trasplante pulmonar (TP) son prolongar la supervivencia y mejorar la calidad de vida del paciente.

La derivación oportuna permite al paciente y familia conocer los riesgos y beneficios, otorga el tiempo necesario para un completo estudio del potencial candidato, identificar contraindicaciones y condiciones clínicas susceptibles de modificar y corregir (estado nutricional y diabetes mal controlada) pre trasplante. La derivación tardía puede asociarse a mayor riesgo de mortalidad en lista de espera o mayor riesgo de morbilidad en el post operatorio inmediato.

El trasplante pulmonar no es una cura completa para la FQ, es un procedimiento paliativo con una supervivencia media de 10 años. Después de la operación, se requieren procedimientos invasivos que incluyen broncoscopia y biopsias. Además, a menos que se haya logrado la erradicación completa de los reservorios de infección (lo que casi nunca ocurre debido a una infección crónica de los senos nasales), existe la posibilidad de que se produzca una infección bacteriana de los pulmones trasplantados, lo que puede hacer necesaria una terapia continua con antibióticos nebulizados y fisioterapia.

Este tratamiento tiene poco impacto sobre las manifestaciones no pulmonares de la enfermedad (es decir, es necesario continuar con el reemplazo enzimático y otras terapias), aunque puede haber beneficios nutricionales a mediano plazo. La diabetes relacionada con la FQ puede empeorar o desarrollarse.

Los problemas asociados con el trasplante incluyen el rechazo precoz, la infección relacionada con la inmunosupresión y el desarrollo posterior de una disfunción crónica del injerto pulmonar que eventualmente puede conducir a una insuficiencia respiratoria grave y de difícil tratamiento.

✓ Indicaciones para ingreso para Trasplante pulmonar:

- Función pulmonar significativamente reducida, generalmente con FEV1 <30% del previsto. Incluye una rápida disminución del FEV1 incluso si todavía es >30% del valor previsto.
- Calidad de vida gravemente deteriorada.
- Dependiente de oxígeno (SpO2 en reposo < 90%).
- Exacerbación de enfermedad pulmonar que requiera estancia en PICU/UHD.
- Neumotórax en enfermedad avanzada, especialmente si es recurrente.
- Hemoptisis grave no controlada mediante embolización.
- Niño y familia comprometidos con la idea.

Tradicionalmente, los niños que cumplen estos criterios y no acceden a un trasplante, probablemente tienen una esperanza de vida media de 2 años.

✓ Contraindicaciones:

Difieren entre los distintos Centros, y dependen de los diversos problemas que coexisten en un niño en particular.

1. Absolutos:

- Falla de otros órganos (excluyendo la hepática cuando se podría considerar un trasplante de pulmón/hígado).
- Mycobacteria tuberculosis no tratada.
- Aspergilosis pulmonar invasiva.
- Malignidad en los últimos 2 años.

- Condición clínica crítica inestable (p. ej., shock, ventilación mecánica u oxigenación por membrana extracorpórea).
- Infección por *Burkholderia cenocepacia* y *Mycobacterium abscessus* - todas las subespecies.
- El niño no quiere el procedimiento a pesar de recibir y comprender la información

2. Relativos:

- Corticoides 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 sin abscesos, algunos gérmenes del complejo *B cepacia*, MRSA, *P aeruginosa* panresistente, hongos resistentes al tratamiento.
- Osteoporosis grave.
- Algunos problemas psicosociales extremos, por ejemplo, falta de adherencia a los tratamientos de larga data y arraigada a pesar de las intervenciones

2. ASPECTOS GASTROENTEROLÓGICO y NUTRICIONAL

2.1 FISIOPATOLOGÍA

En la FQ, la disfunción del canal del cloro altera la secreción de agua y bicarbonato, con la consiguiente acidificación e insuficiente hidratación de las secreciones acinares ricas en proteínas, que se hacen viscosas y pueden formar tapones en los conductos, lo que impide la secreción enzimática pancreática dando origen a la malabsorción. Posteriormente se produciría la destrucción de las células acinares, lo que da lugar a fibrosis progresiva, al inicio del páncreas exócrino y finalmente la alteración endocrina del órgano.

Por otro lado, a nivel del epitelio intestinal, debido a la falta de secreción de cloro y agua, se produce una alteración de la capacidad para aclarar las mucinas secretadas y otras macromoléculas de las criptas intestinales. Esta disfunción conduce a la desecación del contenido intraluminal con riesgo de y la obstrucción intestinal y sobrecrecimiento bacteriano

En el sistema hepatobiliar la defectuosa secreción de cloro y agua en los conductos hepáticos ocasiona una retención de las secreciones biliares y cirrosis biliar focal, así como una proliferación de conductos biliares en aproximadamente el 25 a 30% en los pacientes afectados. Por último, la incapacidad del epitelio de la vesícula biliar para secretar sal y agua, puede originar colecistitis crónica y colelitiasis.

2.2 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Son múltiples y variadas, dependiendo del momento evolutivo y de las eventuales complicaciones. Se resumen en la tabla 23.

Tabla 23. Manifestaciones clínicas gastrointestinales y nutricionales

<p>a. Páncreas: Insuficiencia Pancreática-Malabsorción. Pancreatitis recurrente.</p>
<p>b. Gastrointestinal: Reflujo gastroesofágico Íleo meconial. Síndrome de obstrucción intestinal distal (SOID). Constipación. Prolapso rectal. Colonopatía fibrosante.</p>
<p>c. Hepatobiliares: Colestasis neonatal. Esteatosis Hepatitis Cirrosis biliar focal y multifocal Colelitiasis. Colecistitis crónica Estenosis del conducto biliar común. Hepatocarcinoma Colangiocarcinoma.</p>
<p>d. Nutricionales Fallo de crecimiento Malnutrición Síndrome anemia-hipoalbuminemia-edema Deficiencia de micronutrientes</p>

a. **PANCREAS**

➤ **Insuficiencia pancreática - malabsorción intestinal**

El páncreas es poseedor de una importante reserva funcional en cuanto a secreción de enzimas.-Grados significativos de esteatorrea y/o azotorrea se producen cuando los niveles de lipasa y tripsina caen por debajo del 10% de sus niveles normales. La gran mayoría de los pacientes con FQ tienen un tejido acinar muy escaso o inexistente. La insuficiencia pancreática (IP) exócrina se inicia en la vida pre-natal y está presente en el 85 a 90% de los pacientes, principalmente en las mutaciones I, II y III con disfunción acinar y ductal severas.

El primer signo evidente de afectación tisular pancreática es la dilatación de los acinos y ductulos, llenos de secreciones y detritus celulares que ocluyen el lumen. El daño tisular subsecuente y la necrosis debido a la liberación acinar de enzimas líticas en el interior de los mismos, causaría pérdida de función de los acinos y su reemplazo por tejido fibroso y grasa. El grado de lesión tisular es variable, lo que explica las distintas presentaciones clínicas y la severidad de las manifestaciones pancreáticas.

La más comprometida es la actividad de la lipasa, pero también hay disminución de colipasa, fosfolipasa A, tripsina, amilasa y de la secreción ductal de agua y bicarbonato, situación que condiciona una malabsorción de grasas y en menor grado de proteínas, . A esto, se suman otros factores no pancreáticos como la disminución del pool de ácidos biliares y la mantención de un pH ácido en segmentos altos del intestino, que facilita la inactivación de la lipasa y favorece la precipitación de sales biliares, contribuyendo aún más a la malabsorción.

La IP se manifiesta con deposiciones abundantes, fétidas, hipocoloreadas y aceitosas, por su alto contenido en grasas, y que conlleva malabsorción de vitaminas liposolubles y otros micronutrientes.

La sospecha clínica de malabsorción deberá comprobarse y evaluarse con alguno de los métodos laboratoriales disponibles para excreción de grasas: esteatocrito ácido, Van de Kamer, determinación de la concentración de elastasa 1-pancreática fecal o quimiotripsina en materia fecal. La presencia de malabsorción sugiere FQ, pero su ausencia no la descarta. En aproximadamente 10% a 15% de los pacientes, el daño pancreático no es lo suficientemente extenso como para resultar en maldigestión y malabsorción. En ellos puede encontrarse solamente una secreción ductal de bicarbonato disminuida. En este grupo, el pronóstico general es mejor.

La evolución eventual hacia la insuficiencia pancreática de estos pacientes, hace necesaria la evaluación de este aspecto de manera periódica.

➤ **Pancreatitis recurrente**

Esta entidad puede preceder al diagnóstico de FQ. Es una complicación relativamente frecuente, en los pacientes que son suficientes pancreáticos, siendo excepcional en los que tienen IP. Se observa sobre todo en adolescentes y adultos. En toda pancreatitis idiopática, debería descartarse la presencia de FQ.

El diagnóstico debe plantearse ante la presencia de dolor abdominal acompañado de vómitos y aumento de amilasa y lipasa séricas. El tratamiento de los episodios de pancreatitis es sintomático. Estos episodios pueden repetirse hasta que la función pancreática finalmente desaparece, llevando a una IP.

b. **INTESTINO**

➤ **Ileo meconial:**

Es la manifestación más temprana de la enfermedad y la forma de presentación en 10 a 20% de los pacientes, la mayoría de ellos insuficientes pancreáticos. Un meconio de alta viscosidad, de difícil propulsión, causado por escasez de enzimas pancreáticas y deshidratación, es la causa de la obstrucción intestinal intraluminal. La impactación de meconio se produce a nivel de los últimos 10 a 30 cm del íleon, con dilatación de asas intestinales proximales.

Adopta dos formas de presentación:

- **Simple:** Obstrucción intestinal, es la más frecuente y se manifiesta en las primeras 48 horas de vida extrauterina como falta de progresión de meconio, con distensión abdominal progresiva y vómitos biliosos.

- **Complicado:** como resultado de alteraciones que ocurren intraútero (atresia ileal, necrosis, vólvulos o peritonitis meconial secundaria a perforación intestinal).

Puede sospecharse antes del parto por ecografía, a partir de la semana 16-18 de edad gestacional.

En la radiografía de abdomen habitualmente se evidencia, a nivel del cuadrante inferior derecho, una imagen con apariencia de vidrio esmerilado, correspondientes asas intestinales dilatadas, con áreas de aire mezcladas con meconio deshidratado. En ocasiones también pueden observarse imágenes de calcificación.

Es importante tener en cuenta que en estos pacientes los niveles de TIR suelen ser bajos, dando por resultado una Pesquisa Neonatal Falsa Negativa y que también la obtención de sudor a esta edad puede, resultar dificultosa. Considerando que la presencia de Íleo meconial es altamente característica de FQ y las dificultades de diagnóstico laboratorial antes mencionadas, se considerará al paciente como portador de esta afección hasta tanto el test del sudor sea fiable. El estudio genético, si está disponible, puede confirmar el diagnóstico.

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

Es la obstrucción intestinal parcial o completa que ocurre fuera del período neonatal. Su fisiopatogenia no es totalmente conocida. La frecuencia reportada es variable y aumenta con la edad.

El diagnóstico se realiza por la clínica y puede ser apoyado por la radiografía simple de abdomen o una ecografía que muestra el segmento ileocecal y colon proximal con abundante contenido fecal. Es muy importante el diagnóstico precoz con el objeto de evitar la cirugía.

Los criterios diagnósticos del Grupo de Trabajo de Fibrosis Quística de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN CF), se presentan en la tabla 24.

Como factores de riesgo se describen:

- Genotipo grave
- Historia de íleo meconial
- Insuficiencia pancreática
- Malabsorción de grasas mal controlada
- Historia de SOID previo
- Deshidratación
- Diabetes relacionada a FQ
- Post trasplante de órganos

Tabla 24. ESPGHAN CF Grupo de trabajo. Definición de SOID en FQ

1. La obstrucción intestinal se evidencia por vómitos biliosos y/o presencia de niveles líquidos a nivel de intestino delgado en placa simple de abdomen.

2. Presencia de masa fecal a nivel ileocecal.

3. Dolor y/o distensión abdominal.

-**Obstrucción Intestinal completa:** Para su diagnóstico se requiere la presencia de los tres criterios.

- **Obstrucción Intestinal Incompleta:** Presencia de los ítems 2 y 3 sin el 1.

El esquema terapéutico utilizado en el SOID se resume en la Tabla 25. Los laxantes utilizados y sus dosis se presentan en la tabla 26.

Tabla 25. Esquema de tratamiento para los episodios de SOID

Gravedad	Síntomas	Tratamiento	Medicación
Leve	SOID inminente o incompleto: dolor intermitente, sin vómitos	Ambulatorio	Polietilenglicol: 2 g/kg/día (máx. de 80-100 g/día) Laxantes (ver tabla 25)
Moderado	SOID inminente o incompleto: dolor continuo con náusea ± anorexia o vómito mínimo no bilioso	Ambulatorio/ internación	Polietilenglicol (por VO) o por sonda nasogástrica (SNG): 20-40 ml/kg/hora (máx. de 2-4 l/día).
Grave	SOID completo: dolor continuo, vómito bilioso y distensión abdominal.	Internación	SNG grande abierta, fluidos intravenosos. Si no responde o tolera oralmente/ SNG, se deben realizar enemas de contraste (Gastrografin: 100 ml diluido en agua)

Las medidas médicas están contraindicadas si hay obstrucción completa o irritación peritoneal, en cuyo caso se realizará descompresión con SNG y consulta urgente con cirujano.

Es muy importante tener presente la posibilidad de tratamiento preventivo a través de un aporte adecuado de líquidos y fibra en la dieta, dosificación adecuada de enzimas pancreáticas y administración de laxantes según requerimiento.

Tabla 26. Laxantes para tratamiento del SOID

Laxantes orales	Dosis
Aceites minerales	2-3 cc/kp/día
Lactulosa	2-3 cc/kp/día
Polietilenglicol	Casos leves: VO 2 g/kg/día (máx. de 80-100 g/día) Casos moderados: VO o SNG 20-40 ml/kg/hora (máx. de 2-4 l/día)
N Acetil Cisteína VO	Niños hasta 2 años 100 mg cada 12 h (máximo diario 200 mg diario). <ul style="list-style-type: none"> De 2 a 7 años 100 mg cada 8 h (máximo 300 mg/día). > 7 años 200 mg c/8 h (máximo 600 mg/día).
Gastrografín VO	<15 kg: 25 ml cada 12 hs con 75 ml de jugo/agua 15-25 kg: 50 ml cada 12 hs con 100 ml de jugo/agua >25 kg: 100 ml cada 12 hs con 200 ml de jugo/agua <i>Administrar hasta por 72 hs, si no hay respuesta en las primeras 24 hs, si los síntomas NO empeoran. Contraindicado en presencia de vómitos biliosos u obstrucción intestinal.</i>
Enemas	Misma dosis que por VO, con similar dilución. <i>Control estricto del estado de hidratación, realizar una Rx simple de abdomen a las 1 hora de la administración, para descartar dilatación masiva, si fuera este el caso, referir urgente al cirujano.</i>

VO: Vía oral. SNG: sonda nasogástrica

➤ Constipación

En los cuadros de constipación la masa fecal se localiza a nivel del recto y sigmoides a diferencia del SOID donde se localiza a nivel ileocecal y colon proximal.

Existe una definición de la ESPGHAN que diferencia perfectamente ambos cuadros (Tabla 27).

Tabla 27. ESPGHAN CF: Grupo de trabajo. Definición de constipación en FQ

- 1:** Dolor o distensión abdominal.
2a: Reducción de la frecuencia de movimientos intestinales en las últimas semanas o meses.
2b: Aumento de la consistencia de las heces en las últimas semanas o meses.
3: Los síntomas 1 y 2 mejoran con la administración de laxantes.
Constipación: 1 + 2a o 2b + 3

Adaptado de Roderick H., Houwen, L. Hubert P. et al *Pediatr Gas- troenterol Nutr*, 2009.Vol. 49, No. 1:54-58.

➤ Prolapso Rectal

Puede aparecer hasta en el 20% de los pacientes menores de 5 años no tratados, siendo la forma de presentación de la enfermedad. En ocasiones adopta un curso recurrente, con episodios frecuentes, observándose preferentemente entre el primer mes y los 3 años de vida. Los factores precipitantes más importantes son las deposiciones voluminosas secundarias a esteatorrea, la frecuencia de las mismas, la malnutrición con hipoalbuminemia y pobre tono muscular y la presión intraabdominal aumentada secundaria a la tos o hiperinsuflación del tórax.

En general, se resuelve espontáneamente con buen manejo de enzimas pancreáticas y corrección de la desnutrición. La presencia de este signo obliga a descartar FQ, en ausencia de otros síntomas.

➤ Colonopatía fibrosante

Consiste en una estenosis fusiforme y segmentaria, preferentemente del ciego y colon ascendente, sin afectación significativa del diámetro externo. Se produce como consecuencia del engrosamiento de la submucosa por tejido conectivo maduro, con el epitelio generalmente apenas afectado. Se relacionó con el uso de ciertos tipos de cubiertas entéricas empleadas en las para la fabricación de enzimas pancreáticas. actualmente no reportan nuevos casos.

c. ENFERMEDAD HEPÁTICA Y DE VÍAS BILIARES

➤ Introducción

La afectación hepatobiliar es común en las personas con FQ, pudiendo variar en forma, extensión y gravedad. Durante el seguimiento, la afectación hepatobiliar y pancreática, puede ocurrir en 80-90% de las personas con FQ, de las cuales, aproximadamente un 10% podrían ser graves.

Los grupos de expertos de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición pediátrica (ESPGHAN) y de la Sociedad Norte Americana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición pediátrica (NASP-GHAN), recientemente han consensado en utilizar la denominación: Afectación Hepatobiliar de la Fibrosis Quística (CFHBI, por sus siglas en inglés), como termino actualizado para describir y clasificar ~~todas~~ las manifestaciones hepatobiliares en las pcFQ. La CFHBI abarca el amplio espectro actual de expresiones fenotípicas, clínicas o diagnósticas de afectación hepática observadas en esta patología. (Tabla 28)

Las terapias moduladoras del CFTR podrían impactar en el hígado con posibles efectos beneficiosos o adversos. Por lo tanto, es crucial que los estudios clínicos evalúen la seguridad y eficacia de las terapias moduladoras en relación con la afectación hepatobiliar.

Tabla 28. Clasificación esquemática de la Afectación hepatobiliar (CFHBI) en pcFQ

Elevación de enzimas hepáticas (>1.5 x VN)		
E0	No elevación	Cualquier enzima AST/ALT/GGT
E1	Elevación transitoria	
E2	Elevación persistente >6 meses	
Imagen hepática		
I0	Imagen normal	Indistinto Ecografía o IRM
I1	Señal aumentada heterogénea	
I2	Anomalías nodulares	
I3	Señal aumentada homogénea	
In	Sin imagen disponible	
Histopatología		
H0	Normal	Clasificación METAVIR
H1	a. Fibrosis F1-F2 b. Fibrosis F3-F4	
H2	Venopatía portal obliterante	
H3	Esteatosis	
H4	Histopatología colestásica	
Hn	Sin histología disponible	
Rigidez hepática		
S1	Sin rigidez hepática	Elastografía
S2	Con rigidez hepática	
Sn	Sin elastografía disponible	
Hipertensión portal		
P0	Sin hipertensión portal	
P1	Con hipertensión portal cirrótica	Histología compatible con cirrosis (F4) y/o rigidez hepática aumentada Datos para cirrosis: hígado macronodular que incluye un borde irregular. Parénquima no homogéneo en imágenes.-
P2	Con hipertensión portal no cirrótica	Datos para no cirrosis: histología no compatible con fibrosis o cirrosis. HVPG normal o ligeramente elevado y/o no aspecto macronodular del hígado en las imágenes.
Manifestaciones biliares		
B0	No afectación biliar	CPRM o CPRE
B1	Colelitiasis o hepatolitiasis	
B2	Estenosis biliares	
Malignidad		
M0	No malignidad	
M1	Carcinoma hepatocelular	
M2	Colangiocarcinoma	

ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa; GGT= gamma-glutamil transpeptidasa; IMR= resonancia magnética HVPG = gradiente de presión venosa hepática; CPRM = colangiopancreatografía por resonancia magnética; CPRE = colangiopancreatografía retrógrada endoscópica. La hipertensión portal se define por cualquiera de los siguientes criterios: 1. Esplenomegalia persistente ya sea mediante examen físico o imágenes; 2. Hiperesplenismo persistente (recuento de plaquetas <150 × 10⁹/L); 3. Várices Esofágicas o gástricas o gastropatía hipertensiva portal; 4. Gradiente de presión venosa hepática >10 mm Hg. Tomado de: *Bodewes F. et al. Towards a Standardized Classification of the Hepatobiliary Manifestations in Cystic Fibrosis (CFHBI): A Joint ESPGHAN/NASPGHAN Position Paper. JPGN 2024; 78: 153-165.*

➤ Enzimas hepáticas

Los niveles de AST, ALT y GGT son analizados como parte de la evaluación rutinaria en personas con FQ. El hallazgo de valores elevados debe evaluarse considerando factores como infecciones respiratorias recurrentes, problemas nutricionales y posible daño hepático inducido por fármacos.

Valores elevados de AST y ALT, son frecuentes en la FQ. Se ha relacionado el incremento de 1,5 veces del VN en forma persistente, especialmente en menores de 5 años, a un aumento de 6 veces en el riesgo de presentar sintomatología de enfermedad hepática, definida como la presencia de cirrosis, hipertensión portal o fibrosis en estadio F3/4 en la biopsia hepática.

Valores aumentados de GGT indican daño en los conductos biliares o colangiocitos, en la obstrucción del conducto biliar u otras colangiopatías. En niños con FQ, la elevación sostenida de GGT, definida como valores superiores 30 UI/L, se han asociado con la aparición o presencia de transformación hepática nodular estructural y cirrosis.

La elevación de enzimas hepáticas no es un marcador sensible ni específico para la CFHBI, por lo que requiere de un enfoque diagnóstico amplio para determinar la causa subyacente.

Los scores habitualmente utilizados son GGT, GRP, APRI y FIB-4.

- **GRP:** para su cálculo se utiliza valores de ALT y plaquetas. Es una herramienta de diagnóstico válido para detectar fibrosis hepática en población pediátrica. Puede detectar la gravedad de la fibrosis y prevenir la aparición de hipertensión portal.
- **APRI:** para su cálculo se utiliza valores de AST y plaquetas. El aumento de esta puntuación se asocia con la presencia de fibrosis grave.
- **FIB-4:** para su cálculo se utiliza valores de edad, AST, ALT y plaquetas. En general un valor bajo de este índice excluye la presencia de fibrosis hepática. Existen diferentes valores de corte de acuerdo con la edad, aunque las puntuaciones no se encuentran aún bien validadas en menores de 35 años.

➤ Imágenes

Se constituyen en métodos no invasivos cuyo objetivo es obtener información sobre la apariencia general del parénquima, sus cambios estructurales, así como en el sistema biliar. El desafío actual consiste en categorizar los hallazgos en las imágenes y determinar la progresión y el pronóstico de la enfermedad hepática.

Ecografía hepática

Es el método más ampliamente utilizado para el estudio del hígado en pacientes con FQ. Una ecografía hepática normal se correlaciona con ausencia de afectación hepática al momento del examen. El hallazgo de un patrón hepático heterogéneo es sugestivo de cirrosis y enfermedad hepática avanzada. Los nódulos hepáticos tienen alta sensibilidad y especificidad para afectación hepática estructural en adultos con FQ.

Tomografía computarizada

Utilizado para evaluar la arquitectura hepática. Puede diferenciar la fibrosis de la esteatosis con mayor precisión que la ecografía. Sin embargo, su uso es limitado, con el fin de reducir la radiación en los pacientes, por lo cual se prefiere la IRM.

Resonancia Magnética Nuclear

Permite evaluar anomalías estructurales del hígado. Es el método de elección para lesiones focales. Además, la IRM puede diferenciar entre grasa y fibrosis. La necesidad de sedación es un limitante para su realización en niños pequeños. En adultos puede detectar: morfología vesicular alterada y el compromiso periportal.

➤ Histopatología

La muestra para estudio histopatológico puede ser obtenido mediante una biopsia hepática, una hepatectomía (en casos de trasplante hepático) o postmortem. La biopsia es el Gold estándar para el diagnóstico y caracterización de la lesión hepática, pero no es un estudio solicitado de rutina en FQ, debido al potencial riesgo aumentado del procedimiento producido por la hiperinsuflación pulmonar, así como la posibilidad de extraer una porción sana, en el caso de lesiones focales.

Las indicaciones más comunes de una biopsia hepática son:

- Necesidad de diferenciar entre enfermedad hepática cirrótica y no cirrótica.

- Evaluación de otras causas (potencialmente tratables) de enfermedad hepática como hepatitis autoinmune, enfermedad hepática alcohólica, enfermedad del hígado graso no alcohólico, deficiencia de alfa-1 antitripsina, enfermedad de Wilson, enfermedad hepática inducida por fármacos y otros.
- Evaluación de candidatos a trasplante de hígado-pulmón con respecto a consecuencias clínicas y opciones terapéuticas

La FQ ha sido relacionada con 4 patrones histopatológicos:

1. **Fibrosis y cirrosis (H1):**

Incluyendo:

- Cirrosis multilobular
- Cirrosis focal biliar
- Inflamación portal o colangial con fibrosis

Los hallazgos más frecuentes en relación con fibrosis hepática en niños mayores son: diversos grados de fibrosis portal, proliferación de conductos biliares, Colangitis, pericolangitis e infiltración inflamatoria portal (principalmente neutrófilos), así como espesamiento ductular con moco, a menudo con material eosinofílico.

El score utilizado para evaluar las lesiones hepáticas en FQ es el sistema METAVIR, inicialmente utilizado para la hepatitis viral.

2. **Venopatía portal obliterante (H2):**

Como alternativa a la teoría de la obstrucción biliar, estudios científicos han informado hallazgos que respaldan el concepto de que la lesión hepática está relacionada con alteraciones en el eje intestino-hígado y/o con vasculopatía.

3. **Esteatosis (H3):**

La esteatosis ha sido relacionada con la malnutrición, específicamente la deficiencia de ácidos grasos esenciales, aunque existen otros factores aun no bien determinados, ya que la esteatosis también se observa en niños bien nutridos. A pesar de que hay informes de personas con FQ en quienes la esteatosis progresó rápidamente a fibrosis y cirrosis, la importancia de la esteatosis como factor de riesgo para formas más graves de CFHBI, incluida la cirrosis, aun no es conocida.

4. **Colestasis neonatal:**

Los recién nacidos o lactantes con FQ pueden presentar ictericia neonatal persistente, a expensas de la bilirrubina conjugada (directa). En la histología hepática en recién nacidos y lactantes con FQ se pueden observar tractos portales ensanchados, fibrosis portal, proliferación ductular y material granular eosinofílico en los conductos biliares.

➤ **Rigidez del hígado**

Para determinar las propiedades de elasticidad del hígado, son utilizados métodos no invasivos que miden la rigidez hepática, la cual es un signo de cambio fibrótico en el parénquima. Esta medida es informada como una variable cuantitativa continua, y se utiliza para estimar la función hepática, la etapa de la fibrosis o la evolución de la fibrosis en el tiempo.

- Elastografía transitoria (VCTE): controlada por vibración.
- Elastografía ARFI: utiliza impulsos forzados por radiación durante el ultrasonido. No ofrece ventaja frente a VCTE.
- Elastografía por ondas de corte 2D: es el mejor método para la detección de cambios y progresos en la enfermedad hepática en niños.
- Elastografía por RMN: en niños pequeños se necesita sedación. Aun no ha demostrado beneficios frente a las técnicas por ecografía.

➤ **Hipertensión portal (HTP)**

Es la manifestación clínica más significativa y severa de la CFHBI. Se asocia a un aumento de la morbilidad y mortalidad. Se encuentra presente con una frecuencia de 3 a 10% de los pacientes con FQ y la enfermedad hepática avanzada con HTP es la 3ra causa de muerte en esta patología.

Se describen dos distintas etiologías fisiopatológicas de la HTP:

HTP cirrótica

La cirrosis es la causa más frecuente de HTP y clásicamente se desarrolla en niños y adolescentes con cirrosis clásica multinodular.

HTP no cirrótica

Probablemente relacionada a la venopatía hepática de la FQ, la cual se presenta principalmente en la edad adulta. El tratamiento consiste en la prevención y manejo del sangrado relacionado a varices gastrointestinales, incluyendo ligaduras, shunt portosistémicos y trasplante hepático.

Evaluación de la presencia de HTP

- **Esplenomegalia:** es el signo inicial y más común de HTP en personas con FQ, identificada mediante examen físico o imágenes, preferible para evaluar la esplenomegalia en personas ya que la hiperinsuflación torácica, puede dar lugar a un bazo más fácilmente palpable. En adultos, la extensión del bazo en las imágenes es de ~14 cm. En niños, se considera una medida del bazo superior a 2 DE.
- **Plaquetopenia:** la esplenomegalia suele ir acompañada de hiperesplenismo con una disminución progresiva del recuento de plaquetas, el cual se considera un signo relevante de desarrollo/progresión de la HTP.
- **Medición de la rigidez del bazo:** es una modalidad de diagnóstico no invasivo para HTP, realizado tanto en niños como en adultos, aún no ha sido validado para pcFQ.
- **Várices gastrointestinales y sangrado por várices:** la confirmación de la HTP se puede realizar mediante diagnóstico endoscópico de várices gastrointestinales o episodios documentados de sangrado varicoso. Si bien las várices y el sangrado por várices son frecuentemente observados en el esófago y el cardias del estómago, pueden también emerger en otras regiones del tracto gastrointestinal.
- **Medición directa e indirecta de la presión de la vena porta:** es el método más preciso, poco utilizado en pediatría por falta de puntos de corte. En adultos la medición de la vena porta se puede considerar para la determinación de la gravedad de la hipertensión portal, en pacientes en evaluación para trasplante hepático o pulmonar.

➤ **Manifestaciones biliares**

En el hígado, la CFTR está únicamente presente en la membrana apical de los colangiocitos que recubren la bilis, conductos y vesícula biliar. En consecuencia, su disfunción podría provocar cambios en la composición de la bilis, así como alteraciones en la concentración de ácidos biliares y el pH, lo que resulta en injuria de los colangiocitos o precipitación de sales biliares.

Cálculos biliares (B1):

Son frecuentes en personas con FQ y se presentan principalmente como colelitiasis aunque también pueden presentarse como litiasis intrahepática. Pueden ser sintomáticos o no.

Estenosis biliares (B2):

Las personas con FQ pueden desarrollar estenosis tanto intrahepáticas como extrahepáticas. Pueden detectarse mediante ecografía, colangiopancreatografía por IRM o CPRE.

➤ **Malignización del hígado y tracto biliar**

- **Carcinoma hepatocelular (M1):**

La enfermedad hepatocelular y la cirrosis son factores de riesgo conocidos para el carcinoma hepatocelular. Aunque su incidencia en personas con FQ es baja, su probabilidad de ocurrencia es mayor comparada a la población general. Puede desarrollarse en adultos jóvenes con cirrosis conocida relacionada a FQ. Hasta el momento no se ha reportado carcinoma hepatocelular secundaria a hepatopatía secundaria a FQ no cirrótica. Un nivel alto de alfa-fetoproteína puede ser un indicador útil, aunque su valor normal no descarta el diagnóstico.

- **Colangiocarcinoma (M2):**

En comparación a la población general, el riesgo de desarrollar cáncer de vías biliares es mayor en personas con FQ. Este riesgo aumenta luego de un trasplante pulmonar. Protocolos de detección incluidos ecografía, CPIRM y medición del antígeno CA 19-9, pueden ser efectuados cada 2-3 años.

➤ **Generalidades del tratamiento de la afectación hepática y biliar:**

- Requerimientos nutricionales para optimizar un buen crecimiento: aporte de vitaminas liposolubles en medio acuoso y suplemento de triglicéridos de cadena media. La restricción de proteínas y sal es innecesaria en daño hepático compensado.
- Evitar hepatotóxicos.
- Vacunación contra virus de hepatitis A, B y varicela.
- Ácido ursodeoxicólico: su uso en el tratamiento y prevención del daño hepático severo asociado a FQ es controvertido. Dosis máxima: 20 mg por Kg.
- Hipertensión portal: seguimiento endoscópico y ligaduras según requerimiento
- Beta-bloqueantes: contraindicación relativa, por riesgo de broncoconstricción.
- Hemorragia por gastropatía hipertensiva y varices GI: evitar el uso de AINES, especialmente ácido acetilsalicílico.

- Evitar deportes de contacto especialmente en presencia de esplenomegalia.
- Considerar iniciar proceso de trasplante hepático ante el desarrollo de signos de insuficiencia hepática, el cual marca una etapa cercana a una fase terminal en el progreso de la enfermedad.
- El trasplante simultáneo hígado-páncreas está asociado con restauración de la función pancreática endocrina y exocrina.
- En caso de litiasis biliar, tratamiento quirúrgico.

➤ Indicaciones de trasplante hepático:

- Alteración progresiva de la función hepática definida por caída de la albuminemia <3 mg/dL, progresión de la coagulopatía no corregible con vitamina K.
- Presencia de ascitis e ictericia.
- Sangrado de várices que no cede con el tratamiento.
- Síndrome hepatopulmonar y portopulmonar.
- Desnutrición severa sin respuesta a tratamientos nutricionales.
- Deterioro de la calidad de vida secundario a la hepatopatía severa.
- Deterioro de la función pulmonar.

2.3 CONSIDERACIONES NUTRICIONALES

2.3.1 GENERALIDADES

Dentro del tratamiento multidisciplinario, es esencial un buen manejo de la nutrición, ya que el correcto estado nutricional de la pcFQ juega un papel fundamental, al mejorar la función pulmonar y consecuentemente la calidad de vida, lo que condiciona un mejor pronóstico de la enfermedad. Se considera que la desnutrición “per sé” es un predictor independiente de la función pulmonar. No existe justificación 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. Por ello, es importante tener en cuenta además el potencial genético de crecimiento y el ritmo de progresión de manera individualizada.

Especial atención merecen algunos periodos críticos como:

- Los primeros doce meses tras el diagnóstico de la enfermedad.
- El primer año de vida en los lactantes diagnosticados precozmente, hasta alcanzar medidas antropométricas normales.
- Periodo peri-puberal: niños de 12 a 18 años y niñas de 9 a 12 años.
- Episodios de exacerbación pulmonar, por representar situación de alto riesgo nutricional por menor ingesta, mayores requerimientos y pérdidas aumentadas.

Actualmente ha aumentado la prevalencia de exceso de peso en pcFQ; la obesidad favorece complicaciones que incrementan la morbimortalidad futura, en cambio el ejercicio físico mejora la sarcopenia, optimizando el estado nutricional y la función respiratoria.

Cuando un paciente tiene una buena terapéutica enzimática sustitutiva y existe una rápida pérdida de peso o declina la función pulmonar, puede significar una mala utilización metabólica de los nutrientes secundarios a una disminución en la secreción de la insulina y una disminución en la sensibilidad a la misma.

Las pérdidas energéticas proteicas pueden ser:

- Secundarias a la **insuficiencia pancreática**, presente en el 85-90% de los pacientes.
- Secundarias a la **malabsorción de nutrientes** ocasionada por el daño de la mucosa intestinal por reducción extracelular de Glutathion.
- La **inflamación crónica** del tracto gastrointestinal, demostrada por los niveles altos de calprotectina en heces en estos pacientes y por la presencia de interleuquinas proinflamatorias, condiciona mayor pérdida de nutrientes.

- **Pérdidas por el sudor:** el aumento de sudoración permite una pérdida aumentada de nitrógeno, de minerales, oligoelementos y vitaminas hidrosolubles.

Factores relacionados con la hiporexia y disminución de la ingesta en la Fibrosis Quística:

- Reagudización pulmonar.
- Infección aguda.
- Síndrome de obstrucción intestinal distal.
- Estreñimiento.
- Vaciado gástrico enlentecido.
- Reflujo gastroesofágico.
- Dolor o distensión abdominal en relación con malabsorción.
- Alteraciones gustativas o disconfort/dolor durante la ingesta secundarios a poliposis nasal o sinusitis.
- Aspectos psicológicos: ansiedad, depresión.
- Alteración de neurotransmisores asociados con el apetito.

Tabla 29. Frecuencia de la evaluación nutricional: periodicidad de los controles según la edad

EDAD	MEDICIÓN	INDICADOR	PERIODICIDAD ¹
0 a 12 meses	Peso Talla Perímetro Cefálico	Peso/Edad Talla/Edad Peso/Talla	Mensual
1 a 3 años	Peso Talla Perímetro Cefálico*	Peso/Talla Talla/edad	Cada 2 meses
4 a 5 años	Peso Talla	Peso/Talla Talla/Edad	Cada 3 meses
6 a 11 años	Peso Talla	IMC Talla/Edad	Cada 3 meses
≥ 12 años	Peso Talla	IMC Talla/Edad	Cada 3 meses
	Maduración puberal Pliegues cutáneos Evaluación de ingesta dietaria.	Estadio de Tanner % masa grasa y magra % adecuación de la dieta	

¹ Sujeto a la presencia de desnutrición, en cuyo caso se determinará una mayor frecuencia de controles.

La evaluación del crecimiento y desarrollo se realizará en cada consulta. Una evaluación nutricional completa debe incluir: datos antropométricos con análisis de la composición corporal y 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 mensualmente durante el primer año de vida, al menos cada dos meses hasta los tres años y luego dos a cuatro veces al año en forma independiente a los controles pediátricos habituales.

Los controles deberán ser más frecuentes cuando el paciente:

- Curse una exacerbación pulmonar.
- Se halle por debajo de menos dos desvíos estándar de la curva de peso para la edad.
- Si no ha aumentado de peso en los últimos seis meses.
- Riesgo psicológico.
- Condiciones socioeconómicas no adecuadas.

- No adherencia al tratamiento.

2.3.2 EVALUACIÓN CLÍNICA DIGESTIVA Y NUTRICIONAL

a) Interrogatorio

✓ **Anamnesis actual**

- **General y síntomas digestivos:**
 - Incidencias ocurridas desde el control anterior: Reagudizaciones.
 - Presencia o cambio de síntomas digestivos: náuseas, vómitos, saciedad precoz, pirosis, epigastralgia, dolor periumbilical, distensión abdominal, constipación, etc.
 - Presencia de sangrado digestivo.
 - Cambios en las características de las deposiciones que pueden ser indicadores de mala digestión y mal absorción.
 - Cumplimiento del tratamiento y de las recomendaciones dietéticas prescritas.
 - Evaluar velocidad de crecimiento.
- **Específica nutricional:**
 - Hábitos y horarios de alimentación.
 - Apetito y sus fluctuaciones.
 - Estimación de la ingesta diaria.
 - Especificaciones detalladas de la composición y modo de preparación y aceptación de los alimentos suministrados.
 - Grado de rechazo, intolerancia y preferencias de alimentos.
 - Es recomendable realizar una encuesta alimentaria de tres días cada 3 meses.
- **Medicación y cumplimiento de las indicaciones:**
 - Enzimas pancreáticas: horario y método, unidades de lipasa con alimentación. Calcular en Unidades/Kg/día.
 - Métodos de administración de vitaminas, suplementos, IBP, agentes proquinéticos y ácido ursodesoxicólico, antibióticos, corticoides.
 - Evaluar dosis, frecuencia y efectos colaterales.
 - Administración de suplementos o complementos: cantidad y número de veces al día.

✓ **Anamnesis remota**

- **Personal:**
 - Historia alimentaria previa.
 - Historia de actividad física.
 - Presencia de otras patologías concomitantes (respiratoria o digestiva): ej: exacerbación pulmonar, trastornos de malabsorción, déficit nutricional.
 - Alteraciones del área psicosocial.
 - Grado de cumplimiento del tratamiento.
- **Familiar:**
 - Factores psicosociales (entorno, cuidadores), antecedentes de talla familiar, que aporta información útil para analizar si la estatura de un niño que está dentro de los percentiles más bajos, expresa una influencia genética o bien re- presenta algún grado de desnutrición crónica.

b) Examen físico

✓ **Examen físico general**

Se debe valorar al niño en un contexto global:

Evaluar la composición corporal con los diferentes medios disponibles: pliegues cutáneos (este dato cuantifica las reservas grasas, cuya disminución acompaña las etapas de deterioro clínico), perímetro braquial (evalúa el componente muscular).

- Se deben investigar signos de desnutrición (piel, faneras, mucosas, dientes, etc.). En piel, buscar además presencia de arañas vasculares.

- Evaluar el desarrollo puberal mediante estadios de Tanner, el cual está frecuentemente retrasado en pacientes con FQ. Es aconsejable realizar una evaluación del desarrollo a partir de los 9 años en las niñas y de los 10 años en los varones.
- Identificar pacientes en riesgo nutricional permite realizar indicaciones de terapéutica nutricional más adecuada.
- Realizar un dosaje de vitaminas liposolubles y de los depósitos de hierro en forma anual.

✓ **Antropometría**

En cada control se debe pesar y medir correctamente al paciente registrando los datos en curvas que permitan analizar la evolución individual y si es posible expresarse en términos de puntaje Z para compararlos con datos de referencia. Calcular los índices antropométricos y evaluarlos de forma integrada. Se utilizarán como estándares de referencia los patrones de crecimiento de la OMS 2006 y 2007, según las normativas ministeriales.

La detección del déficit nutricional es clínica, ya que los exámenes de laboratorio suelen afectarse tardíamente. Como en otras enfermedades crónicas, la determinación del estado nutricional en las pcFQ debe realizarse utilizando la combinación de diferentes métodos (en función de la disponibilidad de estos).

En adultos, la valoración es directamente numérica, valores de IMC de 22 kg/m² en mujeres y de 23 kg/m² en hombres se asocian a una función pulmonar con afectación sólo moderada (FEV1 mayor al 60%) lo que implica que, alcanzar y mantener este peso sería razonable y el objetivo terapéutico en nutrición. Sin embargo, en niños, no existen puntos de corte tan claros que predican valores de FEV1 en la espirometría, variando en relación con la edad. Por ello, a efectos prácticos, se recomienda intentar alcanzar y mantener pesos que correspondan a valores de percentiles de IMC iguales o superiores al 50, que se asociarían también a menor grado de afectación pulmonar.

Mediante la aplicación regular de este protocolo de evaluación, se pueden identificar situaciones de riesgo nutricional que requerirán una intervención temprana. Esto puede incluir el uso de suplementos orales o, en casos persistentes o progresivos, intervenciones más invasivas como la nutrición enteral o parenteral.

✓ **Mediciones complementarias:**

Estas mediciones ayudan a estimar la composición corporal en pacientes con Fibrosis Quística, facilitando ajustes en el manejo nutricional. Son más sensibles que otras medidas para detectar déficits de masa magra y grasa. Se realizan utilizando el perímetro braquial y los pliegues cutáneos, con tablas de la OMS.

✓ **Examen físico segmentario:**

Se centra en evaluar el abdomen, observando la presencia de ruidos intestinales, circulación venosa colateral en la pared abdominal, tamaño y consistencia del hígado y bazo. En niños mayores, se busca detectar masas palpables para prevenir la impactación y evitar la obstrucción intestinal funcional. También se evalúa la tensión y distensión abdominal.

c) **Diagnóstico nutricional**

Las definiciones de riesgo nutricional y de falla nutricional para FQ (Tabla 30) difieren de las utilizadas para la población general, con el fin de aumentar la sensibilidad para detectar el déficit, adelantarse y tomar conductas precozmente. En los menores de un año considerar también peso/ edad, que debe encontrarse entre la mediana y + 0,9 DE (desviación estándar). Examen físico general: Valorar el aspecto global del niño, evaluar masas musculares, masa grasa, signos carenciales específicos (piel, mucosas, faneras) y desarrollo puberal con estadios de Tanner.

Tabla 30. Puntos de corte para definir el estado nutricional en niños y adolescentes con FQ

Estado Nutricional	T/E (todos)	P/E (<5 años) ¹	IMC/E (5-19 años) ¹	Conducta
Obesidad	-	≥ + 2 DE		Promover un peso saludable
Sobrepeso	-	+ 1 a + 2 DE		Promover un peso saludable

Aceptable	-1,9 a + 1,9 DE Ritmo normal de crecimiento y concordante con la carga genética	Meta en FQ: M a + 1 DE	Monitorizar, prevenir
Riesgo nutricional en FQ*²	-1,9 a + 1,9 DE Desaceleración o menor a la carga genética	M a -1 DE Peso estacionario o baja ponderal ³	ESTUDIAR CAUSAS Y DAR SOPORTE NUTRICIONAL PRECOZ
Falla nutricional en FQ*	< -2 DE (Talla baja)	≤ -1DE	Tratar activamente

¹Curvas de crecimiento OMS 2006 en menores de 5 años y curvas OMS 2007 en 5 a 19 años. ²Incluye retraso puberal: Tanner I mamas en niñas de ≥13 años, ausencia de menarquia en niñas ≥ 16 años y Tanner I en hombres ≥ 14 años. ³Baja ponderal durante 2 meses o peso estacionario por 3 meses (en < 5 años) o por 6 meses (en > 5 años). M: mediana.

Fuente: Consenso chileno para la atención integral de niños y adultos con fibrosis quística. 2020

✓ Laboratorio:

- **Analítica General:** anualmente o de modo más frecuente, según necesidad: hemograma, proteínas totales, albúmina, calcio/fósforo, ferritina, pruebas de función hepática, renal, protrombina, electrolitos plasmáticos, sodio urinario. En condiciones especiales, considerar medición de prealbúmina, nitrógeno ureico, creatinina y evaluación de sodio en orina en muestra aislada o de fracción excretada de sodio (FE Na). Anualmente: Perfil lipídico, curva de tolerancia a la glucosa (TTGO) en mayores de 8 años o antes, si existe sospecha clínica, y hemoglobina glicosilada (HbA1c). Densitometría ósea DEXA (L1-L4) en niños mayores de 10 años o con factores de riesgo (cada 3 años).
- **Test de elastasa en materia fecal:** corrobora la insuficiencia pancreática (presente en el 85 al 90% de los pacientes) y no se altera por la suplementación enzimática. Debe realizarse de modo anual, en los pacientes con valores normales previos.

Tabla 31. Clasificación de suficiencia pancreática, según determinación de elastasa fecal.

Medición (ugr/gr de deposición)	Interpretación
>200	Normal
100-200	Insuficiencia pancreática leve
<100	Insuficiencia pancreática severa

- **Esteatocrito simple y esteatocrito ácido:** Son métodos semicuantitativos para detectar esteatorrea, evaluando indirectamente la insuficiencia pancreática. No son pruebas de diagnóstico inicial y pueden dar resultados alterados en caso de compromiso hepático o sobrecrecimiento bacteriano. Con ello aumentan la sensibilidad del mismo y mejoran la correlación con el método de Van de Kamer. Se utilizan para ajustar la dosis de enzimas pancreáticas en pacientes con insuficiencia pancreática y fallo de crecimiento. El valor normal es inferior al 2,5%.
- **Prueba de van de kamer:** La técnica de referencia para investigar esteatorrea implica recolectar heces durante 72 horas, lo cual puede resultar inconveniente. El método cuantitativo analiza ácidos grasos en la materia fecal recolectada, sin sobrecarga de grasa, pero con una dieta normal. Se considera más confiable el porcentaje de absorción de grasa que el valor absoluto de excreción. La excreción fecal de grasa normalmente es menor al 7% de la ingesta, indicando un coeficiente de absorción superior al 93%. Cada muestra se procesa individualmente.
- **Quimiotripsina en materia fecal:** Es una prueba cuantitativa colorimétrica que indica la presencia de insuficiencia pancreática exocrina si la enzima está ausente en las heces. Se debe suspender el tratamiento enzimático 5 días antes de tomar la muestra.
- **Niveles plasmáticos de vitaminas A, E y D:** 25 OH Vitamina D3 plasmática al comienzo y después anualmente (al final del invierno), monitorizando según necesidad. La medición de vitaminas A y E está menos disponible, de modo que

el nivel de 25 OH Vit D3 puede ser un indicador general del status de las vitaminas liposolubles.

Tabla 32. Laboratorio en la evaluación nutricional y digestiva de pcFQ estables

EXAMENES	FRECUENCIA
Hemograma	Semestral
Proteínas totales/albumina	Semestral
Calcio/fósforo	Semestral
Hierro/ Ferritina	Semestral
Pruebas de función hepática	Semestral
Protrombina	Semestral
Electrolitos plasmáticos (en < de 1 año).	Anual o S/N
Colesterol total/triglicéridos	Anual
Niveles plasmáticos vitaminas A,E y D	Anual
Ac. Grasos esenciales	Anual
TTOG (en > de 10 años).	Anual
Densitometría ósea ⁽¹⁾	Anual
Test de elastasa fecal (en pacto con suficiencia pancreática).	Anual

Adaptado de MINISTERIO DE SALUD. Guía Clínica Fibrosis Quística Santiago: Minsal, 2007.

(1) Niños > de 8 años con factores de riesgo: enfermedad pulmonar en etapa terminal, antecedentes de fracturas asociadas con actividad de bajo impacto, uso crónico de corticoides, retardo de desarrollo puberal, desnutrición, candidato a trasplante.

Tabla 33. Pruebas complementarias digestivas específicas según patología asociada

EXAMEN	OBJETIVO	FRECUENCIA
Ecografía abdominal	Detección de hepatopatía crónica, hígado graso y litiasis biliar.	Anual
Eco doppler hepático	Pacientes con compromiso hepático, detectar HTP.	Anual
Endoscopia digestiva	-Reflujo gastroesofágico, epigastralgia.	*S/N
	-Detectar várices esofágicas si existe compromiso hepático.	Anual
PH metría de 24 hs	Detectar presencia de Reflujo Gastroesofágico.	S/N
Tomografía computada de abdomen	Según hallazgos de ecografía para precisar diagnóstico.	S/N

Adaptado de MINISTERIO DE SALUD. Guía Clínica Fibrosis Quística Santiago: Minsal, 2007. *S/N: según necesidad

2.3.3 RECOMENDACIONES NUTRICIONALES

➤ **Energía:**

El manejo nutricional debe ser individualizado porque hay gran variabilidad en las necesidades nutricionales de los pacientes; en aquellos con formas leves de la enfermedad, con suficiencia pancreática y estado nutricional aceptable puede ser suficiente aportar 100% de la recomendación para población general (Tabla 34).

Tabla 34. Recomendaciones de aporte de energía y nutrientes para pcFQ

Energía y Nutrientes	Recomendaciones
Energía	120-200% RDI*
Proteínas	100-150% RDI**
Lípidos	35-45% de las calorías totales de la alimentación
Ácidos grasos esenciales	3-5 % de las calorías totales de la alimentación
Hidratos de carbono (CHO)	55-60% de las calorías totales de la alimentación***

RDI: Recomendaciones internacionales. *Recomendación internacional ESPGHAN-ESPEN-ECFS 2016122. **Ajustar, según requerimiento energético, para P% > 15. ***Adecuar a 40-50% en pacientes con diabetes o intolerancia a la glucosa.

Fuente: Consenso chileno para la atención integral de niños y adultos con fibrosis quística. 2020

➤ **Vitaminas:**

- **Vitaminas liposolubles:** A, D, E y K, cuya deficiencia es frecuente, en general de modo subclínico, y aún con suplementación adecuada, por lo que se recomienda al menos la medición anual de 25-OH-vitamina D (Tabla 32). Los requerimientos de vitaminas con propiedades antioxidantes (Vitamina E, β caroteno) son mayores por el stress oxidativo que acompaña a las infecciones respiratorias crónicas y están contenidas en los preparados habitualmente usados en FQ. La vitamina K no sólo está involucrada en la síntesis de protrombina. Además, es un cofactor en la carboxilación de osteocalcina, necesaria para la osificación del hueso, por lo que su déficit, junto al de vitamina D, favorece la osteopenia. La disbiosis intestinal secundaria al uso intensivo de antibióticos contribuye también al déficit de vitamina K.
- **Vitaminas hidrosolubles:** deben aportarse según recomendaciones internacionales (RDI), a dosis habituales, excepto la vitamina B12 en pacientes con resección ileal en quienes idealmente debiera medirse niveles plasmáticos, para el ajuste de la dosis a suplementar. Estos preparados vitamínicos liposolubles deben ser aportados después de una dosis de enzimas para optimizar su absorción.

Tabla 35. Recomendaciones de vitaminas liposolubles en pcFQ

Edad	Vitamina A (UI/día) (Retinoly β -caroteno)	Vitamina E (UI/día)	Vitamina D (UI/día)	Vitamina K (mg/día)
0-12 m	1.500	50	400 (max. 1000)	0,3-1
1-3 años	5.000	100-400	800	1-10
4-10 años	5.000-10.000	100-400	< 10 años max. 2.000	1-10
> 10 años	10.000	100-400	> 10 años max. 4.000	1-10

Fuente: Consenso chileno para la atención integral de niños y adultos con fibrosis quística. 2020

Tabla 36. Recomendaciones de administración y tratamiento de la deficiencia de vitamina D en niños y adultos con FQ

EDAD	Dosis de rutina de vitamina específica (UI)	Escalón 1 Incremento de dosis (UI)	Escalón 2 Dosis máxima(UI)	Escalón 3 (UI)
0-12 meses	400-500	800-1.000	No > 2.000	Se debe referir.
De 13 meses a 10 años	800-1.000	1.600-3.000	No > 4.000	Se debe referir.
De 11 a 18 años	800-2.000	1.600-6.000	No > 10.000	Se debe referir.
≥ 19 años	800-2.000	1.600-6.000	No > 10.000	Se debe referir.

Fuente: Guía de diagnóstico y tratamiento de pacientes con fibrosis quística. Actualización 2021. SAP

➤ Minerales y electrolitos

- **Calcio:** Los pacientes con FQ tienen una alta prevalencia de déficit en la osificación de causa multifactorial. Debe asegurarse el aporte según la recomendación de ingesta diaria propuesta para pcFQ, que se expone en la Tabla 37.

Tabla 37. Ingesta de calcio para pcFQ

Edad	0 – 6 meses	7 – 11 meses	1 – 3 años	4 – 10 años	11 – 17 años	18 – 25 años	>25 años
Calcio (mg/día)	200	280	450	800	1.150	1.000	950

*European Food Safety Authority EFSA 2015

- **Hierro:** Su déficit es de prevalencia variable y multifactorial (pobre ingesta, existencia de infecciones crónicas y sangrado digestivo o pulmonar y por la administración de enzimas pancreáticas que pueden interferir en su absorción). La administración debe ser alejada de las enzimas pancreáticas y de la alimentación. La dosis debe ser acorde al peso, habiéndose estudiado también otras causas de anemia, distintas a la ferropénica. No obstante, el hierro es un sustrato esencial para el crecimiento de *Pseudomonas aeruginosa* y, por tanto, no se recomienda su suplementación de forma rutinaria, debiéndose administrar preparados férricos según el hemograma y los niveles plasmáticos de sideremia, ferritina y transferrina.
- **Zinc:** Se ha reportado un déficit subclínico en el 30% de los pacientes, debido a una mayor utilización, menor absorción intestinal o pérdidas fecales, se ha relacionado con anorexia y pobre ganancia de peso. También puede ocasionar lesiones dermatológicas (acrodermatitis enteropática), y se ha postulado además que su suplementación podría tener un efecto antiinflamatorio. Entre los expertos existe consenso sobre su importancia, recomendado suplementar en caso de déficit e IPE no controlada y si se asocia con deficiencia de vitamina A. Las recomendaciones en pacientes con FQ se exponen en la Tabla 38.

Tabla 38. Suplementación de zinc para pcFQ.

EDAD	SUPLEMENTACION RECOMENDADA	PERIODO DE SUPLEMENTACIÓN RECOMENDADA
Menores de 2 años	1 mg/kgP/día (máximo 15 mg/día)	6 meses
2-18 años	15 mg/día	6 meses
Mayores de 18 años	25 mg/día	6 meses

- **Sodio:** Los pacientes con FQ tienen mayores pérdidas de sodio, que en lactantes pueden manifestarse como

progreso pondoestatural deficiente. Deben suplementarse siempre con NaCl en forma preventiva, ya que tanto la leche materna como las fórmulas lácteas tienen bajo contenido de sodio. En niños mayores de 1 año, la dieta occidental puede cubrir las recomendaciones basales. Debe ajustarse según ingesta y suplementar extra si hay pérdidas hídricas, con lo cual existe alto riesgo de deshidratación, sea por mayor sudoración (fiebre, clima cálido, abrigo excesivo), diarrea, vómitos, taquipnea o en niños mayores, frente al ejercicio intenso. En estas situaciones se recomienda el uso de soluciones de rehidratación oral de osmolaridad reducida (60 mmol/L, SRO 60). Ver recomendaciones en la Tabla 39.

Tabla 39. Suplementación de sodio (como cloruro de sodio) para las pcFQ: recomendaciones de Consenso

EDAD	SUPLEMENTACIÓN DE SODIO (*)	DETALLES
Lactantes 0-6 meses	1-2 mmol/kgP/día	Para los bebés en riesgo de deficiencia de sodio dar la solución de cloruro de sodio 3M en porciones pequeñas durante el día, diluida en el agua o jugo de fruta.
Bebés con consideraciones especiales (ver detalles, columna de la derecha)	Hasta 4 mmol/kgP/día	Aumentar la ingesta en bebés que viven en lugares con temperaturas elevadas, o para aquellos con una mayor pérdida de líquidos debido a: vómitos, fiebre, diarrea, taquipnea, o bebés con ostomías.
Otros niños y adultos	Salir las comidas o dar cápsulas o viales de cloruro sódico	Suplementar en situaciones de estrés cuando se espera que la sudoración sea excesiva (fiebre, ejercicio, deportes, climas calurosos)

*Para convertir mmol en mg de sodio, cloruro o cloruro sódico, multiplicar mmol por 23, 35 o 58 (los pesos moleculares de sodio, cloruro, y cloruro sódico), respectivamente.

- **Selenio:** Es un componente esencial de numerosas enzimas, y entre otras funciones está la antioxidante, siendo además necesario en variedad de funciones inmunes y en el metabolismo de carcinogénesis. La dosis es 400 µg/día.
- **Magnesio:** podría ser precisa también la suplementación, sobre todo en pacientes tratados con aminoglucósidos durante largos períodos por el aumento de las pérdidas urinarias.
- **Ácidos grasos (AG) esenciales:** Su uso debe ser considerado en pacientes con deficiente evolución nutricional; no existe suficiente evidencia a favor ni en contra de la suplementación rutinaria con AG Omega 3. Se recomienda la ingesta de 3 porciones de pescado por semana o más. La suplementación con ácido docosahexaenoico (DHA) se recomienda actualmente solo en aquellos con enfermedad hepática o hipertrigliceridemia.

2.3.4 SUPLEMENTOS E INTERVENCIÓN NUTRICIONAL

El paciente con FQ debe ser incorporado normalmente a la alimentación de la familia con educación a los padres y pacientes (según edad).

✓ Alimentación durante el primer año de vida:

La lactancia materna (LM) es la alimentación óptima durante este período, que puede ser suficiente, requerir fortificación o uso complementario de fórmulas lácteas. Cuando se emplean estas últimas, se puede aumentar la concentración, suplementar con módulos calóricos y/o proteicos o utilizar fórmulas poliméricas, hipercalóricas e hiperproteicas, de manera a aportar 1 kcal/ml para obtener una ganancia ponderal adecuada. Debe controlarse el nivel de proteínas plasmáticas y de electrolitos, sobre todo en los primeros 3 meses de vida.

Los lactantes que crecen bien recibirán el esquema dietético estándar para lactantes saludables junto con la dosis apropiada de enzimas. Para aquellos que no progresan adecuadamente, se considerará el uso de fórmulas de proteínas hidrolizadas, teniendo en cuenta que la mayoría de estas fórmulas contienen menos ácidos grasos esenciales en su composición.

Tanto la alimentación al pecho como las fórmulas lácteas y la alimentación sólida (a comenzar el sexto mes de vida),

según recomendaciones de la guía alimentaria nacional, considerando en estos pacientes el agregado controlado de sal y de ser necesario el incremento de la densidad calórica. Requieren de la administración previa de enzimas pancreáticas.

✓ **Niños de 2 a 5 años:**

Esta etapa puede ser crítica debido a la selectividad de los alimentos y a las posibles reacciones individuales ante ellos, así como a las reacciones negativas hacia la ingesta de enzimas. Durante este periodo, los niños comienzan a aprender a tomar las cápsulas enteras sin abrir. Es importante que el equipo médico esté atento a estas manifestaciones para brindar orientación psicológica oportuna.

✓ **Período escolar y adolescencia:**

El primer paso es la fortificación de la alimentación habitual, destacando la importancia de estructurar una alimentación ordenada, con 4 comidas fijas. Se adiciona una o dos colaciones extra en caso de no lograr buena ingesta, recordando que toda alimentación debe ser precedida por la dosis indicada de enzimas. Es recomendable fortificar la dieta mediante adición a las comidas de porciones controladas de alimentos ricos en lípidos de origen vegetal (oliva, canola, girasol, soja) y especialmente marinos (AG Omega 3).

Suplementos nutricionales: Para su indicación, es necesario considerar el estado nutricional, la edad, los requerimientos y la función gastrointestinal. Los suplementos más utilizados en la práctica clínica en niños con FQ son:

- **Fórmulas poliméricas:** Preparados líquidos o en polvo, de baja viscosidad, alta densidad calórica (1 Cal/mL) e isotónicas. Su composición es balanceada en macronutrientes y contienen vitaminas y minerales. La fórmula pediátrica se indica en concentración de 16 a 18% en los menores de 1 año y de 20% a 22% entre 1 y 10 años. En los mayores a los 10 años es recomendable la formulación para adultos al 20% y en caso necesario, al 25%. **Indicadas** en pacientes con riesgo, se usan como complemento (aporte parcial), monitorizando que no se reemplacen las comidas.
- **Fórmulas semi elementales y elementales:** Preparados líquidos o en polvo, de fácil absorción. Son de *uso excepcional*, indicadas en caso de insuficiencia pancreática severa, síndrome de malabsorción, síndrome de intestino corto y/o alergia a proteína de leche de vaca. Tienen menor densidad calórica, mayor osmolaridad y menor palatabilidad. Su composición está dada por nutrientes en forma hidrolizada, junto a minerales y vitaminas.
- **Módulos:** Son preparados simples, con un nutriente específico.

a) Calóricos:

- **Triglicéridos de cadena media (MCT®)** (8,5 Cal/g), aceite, uso: 1-2%. Se adiciona a alimentos o fórmulas en casos especiales, como pacientes con daño hepático o síndrome de intestino corto.
- **Maltosa-dextrina** (4 Cal/g), polvo, uso: 3-7%. Se adiciona a la leche entera, postres o guisos.
- **Proteicos:** caseinato de calcio (4 Cal/g), suero de proteína de leche de vaca (4 Cal/g), polvo, uso 1-3%. Se utiliza si existe insuficiente ingesta proteica y en condiciones de hipercatabolismo.

✓ **Nutrición enteral (NE) y parenteral (NP):**

Indicada en las siguientes situaciones:

- 1) Fracaso en las metas nutricionales con la alimentación por vía oral, de acuerdo al estado nutricional, con énfasis en lactantes y habiéndose descartado previamente otras causas (algoritmo en Figura).
- 2) Compromiso del estado nutricional: "Riesgo nutricional" que no mejora o presencia de "falla nutricional" según criterios para FQ detallados en la Tabla 30.
- 3) Durante exacerbaciones, en que el paciente no se alimenta bien puede ser necesario temporalmente, como apoyo en pacientes hospitalizados.

Condiciones para el inicio de la alimentación por vía enteral:

- Fracaso del tratamiento nutricional por vía oral: intentos repetidos de mejorar la ingesta mediante

modificaciones dietarias y uso de suplementos.

- Familia y paciente motivados.
- Control óptimo de la enfermedad respiratoria.
- Apoyo por psicólogo.

Otras causas de mal progreso ponderal son:

- Esteatorrea sin control exitoso.
- Sobreinfección pulmonar o sinusal no controlada, o subclínica.
- Hipoxia nocturna.
- RGE con control deficiente.
- Sobreplacación bacteriana intestinal.
- Diabetes asociada a FQ.
- Enfermedades gastrointestinales: intolerancia a la lactosa, enfermedad celíaca, alergia a la proteína de leche de vaca, enfermedad inflamatoria intestinal.
- Pérdida exagerada de sodio en lactantes.
- Deficiencia de micronutrientes (hierro, zinc).

Tabla 40. Criterios de Nutrición enteral

P/T 85-90% (< 6 años) o IMC 10-25 (>6 años) + - Baja ponderal durante 2 meses - O peso estacionario durante <ul style="list-style-type: none"> • 3 meses en < 5 años • 6 meses en > 5 años
P/T <85% o IMC <P10 Otras: <ul style="list-style-type: none"> - Disminución de la velocidad de crecimiento - Alteración o deterioro importante de la función pulmonar

Adaptado de MINISTERIO DE SALUD. Guía Clínica Fibrosis Quística Santiago: Minsal, 2007.

Vías de aporte enteral:

Se utilizan sondas nasointénticas o un acceso artificial al tubo digestivo(ostomías).

- Sonda nasogástrica: apropiada para períodos de uso menores a 3 meses. Su instalación fácil hace que su acceso sea universal. Sin embargo, puede haber dificultades en tolerancia y mantención de su posición, con el consecuente riesgo de aspiración, así como complicaciones locales en el uso prolongado.
- Sonda nasoyeyunal: de uso mucho menos frecuente, requiere siempre el uso de bomba enteral (infusión continua), tiene mayor riesgo de desplazamiento y mayor dificultad para su reinstalación.
- Gastrostomía: acceso para una nutrición entérica prolongada (mayor a 3 meses), la técnica de instalación (endoscópica, quirúrgica laparoscópica o abierta) dependerá del paciente, de sus condiciones concomitantes (solo en las últimas dos puede realizarse procedimiento antirreflujo) y de la experiencia del centro clínico. Se estima que en 5 a 10% de los pacientes con FQ se requiere realizar gastrostomía, situación que debe consensuarse precozmente con la familia, planteando que es una herramienta que puede ser transitoria o definitiva. Su realización tiene mortalidad de 1 a 2% y morbilidad de 3 a 12%.
- Yeyunostomía: uso excepcional en niños).

✓ **Procedimiento para iniciar la nutrición enteral (NE)**

- 1) Hospitalización, con los objetivos de verificar los aportes y respuesta clínica y tolerancia por parte del paciente, procurar educación para la familia y evaluar posible indicación de gastrostomía.
- 2) Progresión gradual de los aportes, con las fórmulas poliméricas, fortificadas con módulos si es necesario.

3) Alimentación enteral continua nocturna de preferencia (aportar 30-50% de los requerimientos diarios), dejando un sistema habitual de alimentación en el día.

4) Aporte de las enzimas pancreáticas:

- Por vía oral: 50% dosis al inicio de la NE y 50% dosis a la mitad de la infusión.
- Por sonda: cuando no sea posible la ingesta de enzimas por boca y la NE sea continua (mayor a 1 h) se puede administrar la dosis proporcional de enzimas disueltas en 2 ml de bicarbonato de sodio al 8,4% (precaución con la dosis de bicarbonato), cada 4 h.
- Se ha desarrollado recientemente un dispositivo que contiene enzimas, para ser conectado a continuación de la sonda de bajada, antes de la conexión a la ostomía. Requiere de un flujo enteral mínimo. Sin embargo, aún no está ampliamente disponible en el mercado.
- Monitorización de glicemia capilar durante la infusión: importante de considerar en estados previos a CFRD (Diabetes asociada a Fibrosis Quística) no en forma rutinaria.

✓ **Contraindicaciones para realizar una gastrostomía**

● **Absolutas:**

- Que sea una medida terapéutica desproporcionada
- Que exista una alteración anatómica que imposibilite el paso del endoscopio hasta el estómago (en técnica endoscópica)
- Infección activa de la pared anterior del abdomen
- Hipertensión portal con várices gástricas que lo impidan
- Rechazo del paciente o del cuidador.

● **Relativas:**

- Hepatomegalia
- Ascitis
- Hipertensión portal

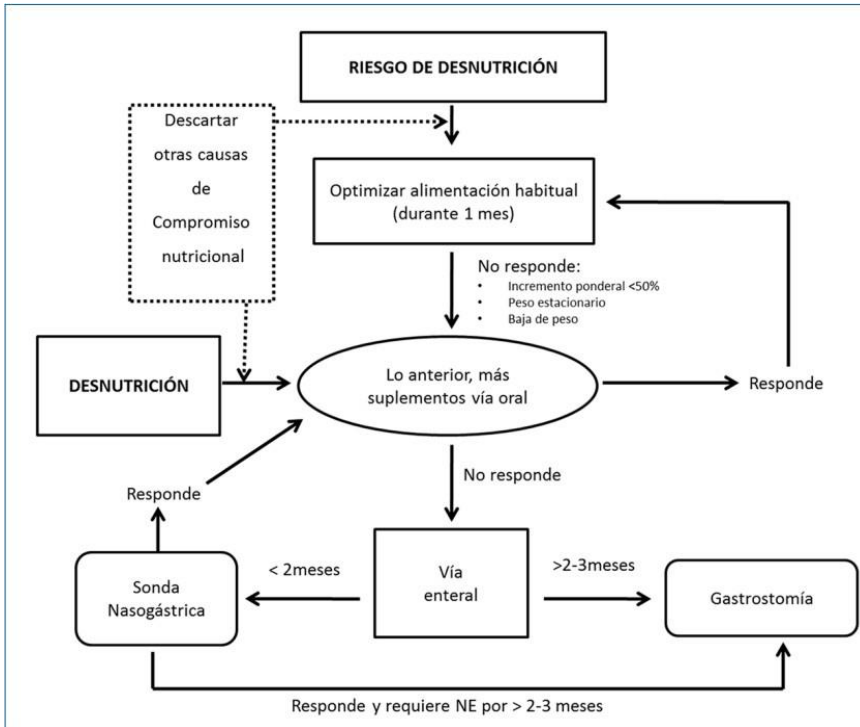
✓ **Nutrición parenteral y otros:**

La nutrición parenteral es un soporte nutricional eficaz para mejorar el estado nutricional, pero su uso es excepcional, y se limita a situaciones clínicas específicas en las cuales no pueda usarse la vía enteral o ésta sea insuficiente. En general se utiliza por plazos cortos o medianos: cirugías, trasplante de pulmón o hígado, síndrome de intestino corto.

Otros:

- **Estimulantes del apetito:** Se ha demostrado ganancia de peso temporal con cicoproheptadina. El nivel de evidencia es escaso.
- **Anabólicos:** el uso del acetato de megestrol no se recomienda de rutina, dado que tiene importantes efectos colaterales.
- **Hormona de crecimiento:** podría tener aplicación en un grupo seleccionado de niños de edades mayores.

Figura 6. Flujoograma sugerido para el manejo nutricional en niños con FQ



2.3.5 TERAPIA DE REPOSICIÓN CON ENZIMAS PANCREÁTICAS (TREP)

Es uno de los pilares en los que se basa el mejor pronóstico de la enfermedad al controlar y reducir la malabsorción y mejorar la nutrición del paciente. Consiste en el aporte oral de preparados que contienen enzimas pancreáticas. Característicamente, deben reunir una serie de condiciones como son asemejarse al patrón fisiológico humano, no ser inactivados o modificados por el medio ácido gástrico y conseguir altos niveles en duodeno, tener una liberación lenta y progresiva, ser capaces de digerir al menos el 90% de la grasa ingerida y ser bien tolerados, careciendo de acción tóxica y/o efectos colaterales.

Los niños con FQ y evidencia de Insuficiencia Pancreática Exocrina (IPE) deben iniciar TREP, aún en ausencia de signos de malabsorción, tanto aquellos con lactancia materna exclusiva, lactancia mixta o con fórmulas infantiles, incluidas fórmulas elementales con triglicéridos de cadena media (TCM); o los que reciben alimentación complementaria. Los objetivos del TREP son controlar la sintomatología, normalizar las deposiciones, disminuir al máximo la esteatorrea y conseguir una nutrición y desarrollo pondoestatural adecuados.

Si bien existe una dosis establecida para el inicio de su prescripción, existen aspectos individuales que deben ser considerados, como la progresión pondo-estatural, los síntomas abdominales, las características de las deposiciones y el tipo de alimentación.

Idealmente debiera dosificarse según el contenido de grasa de cada alimentación (1.000 a 2.000 UI lipasa/g de grasa), pero habitualmente se indica según edad y peso promedio.

✓ Dosis de suplementación de enzimas pancreáticas en niños con FQ:

- **Lactantes:** Comenzar con 2.000 UI de Lipasa por cada 120 ml de fórmula láctea o alimentación al pecho. Dosis habituales son 2.000 a 5.000 UI con cada alimentación. Frente al diagnóstico clínico en lactantes, se recomienda comenzar de inmediato la suplementación enzimática, aún antes de confirmada la insuficiencia pancreática.
- **Niños de 1-4 años:** 1.000 UI de Lipasa/kgP para cada comida y 500 UI/kgP antes de cada colación.
- **Niños > 4 años:** Comenzar con 500 UI de Lipasa/kgP antes de cada comida y 250 UI/kgP antes de cada colación.
- **En todos:** Ajustar la dosis de enzimas según respuesta clínica.
- **No se debe sobrepasar la dosis de 2.500 UI/kgP/comida, ni las 10.000 UI/kgP/día, por riesgo de desarrollar colonopatía fibrosante.** En casos especiales en que se necesite superar esas dosis, debe controlarse frecuentemente y revisarse la falta de respuesta.

Ante la falta de respuesta clínica a las dosis máximas, se requiere revisar exhaustivamente otros factores como:

- Mala adherencia al tratamiento.
- Caducidad o almacenamiento inadecuado de preparado enzimático.
- Ingesta excesiva de jugos, bebidas gaseosas y/o de comidas ricas en grasas.
- Tiempo de alimentación prolongado.
- Presencia de reflujo gastroesofágico (RGE) con control insuficiente o sin tratamiento.
- Otra enfermedad gastrointestinal concomitante enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria intestinal (EII)

➤ Administración de las enzimas pancreáticas:

Las enzimas pancreáticas deben ser administradas al comienzo de cada alimentación, cada vez que el paciente ingiera leche materna, alguna fórmula láctea, colación o comida.

Si el tiempo de alimentación es prolongado, es necesario fraccionar la dosis de las enzimas (50% al comienzo y 50% a la mitad de la comida), mientras se corrige el hábito o se plantean vías complementarias o alternativas de alimentación.

Las cápsulas que contienen las enzimas deben ser deglutidas intactas. En los lactantes, la cápsula se abre justo antes

de alimentarse, y se administran los gránulos, sin molerlos, con un poco de líquido o papilla de manzanas directamente en la boca. No se debe administrar los gránulos de enzimas en el volumen total de comida o leche, sino que inmediatamente antes de la alimentación. Los gránulos no deben ser masticados y en lactantes debe asegurarse que sean deglutidos, ya que su activación precoz puede causar irritación y ulceración de la mucosa oral.

Alimentos que ingeridos en forma individual no requieren de suplementación enzimática son: frutas (excepto aguacate), jugo de frutas naturales, verduras (excepto papas y leguminosas), azúcar, caramelos, miel, jarabes dulces, gaseosas, jugos artificiales, algunos suplementos calóricos como maltodextrina aportados en agua o jugo.

En la alimentación enteral: Si bien no hay guías precisas, se recomienda administrar la enzima al inicio, al término o en medio de esta; ya sea que se administra en bolo o en infusión continua; pudiendo combinar métodos. No aplastar o disolver las microesferas, ya que pierden efectividad.

➤ Eficacia y control de la TREP

Si bien existe una dosis de enzimas establecida para el inicio, esta se ajustará según la respuesta clínica y analítica.

Al evaluar la eficacia deben valorarse aspectos como: síntomas abdominales (malestar y distensión), características de las deposiciones (número, volumen, grasa fecal) y progresión ponderoestatural.

El control bioquímico de la efectividad del tratamiento se basa en la cuantificación de grasas en heces y el coeficiente de absorción de grasas (ver pruebas de función pancreática).

Se recomienda monitorear el estado nutricional a intervalos regulares: mensualmente en lactantes, cada 3 meses en niños mayores y adolescentes, y cada 6 meses en adultos.

➤ Respuesta inadecuada a la TREP

Ante una respuesta clínica inadecuada a TREP con dosis máximas, revisar posibles factores que puedan influir en la eficacia:

a. Factores de adherencia al tratamiento, voluntaria o por desconocimiento:

- Olvidar la toma o no ingerirlas en los momentos indicados de las comidas.
- Triturar o masticar las perlas de enzimas.
- Tiempo de alimentación prolongado.
- Exposición prolongada a alimentos alcalinos.
- Ingesta excesiva de jugos/gaseosas.
- Rechazo: adolescentes y pacientes que no quieren ganar peso.

b. Factores propios de la TREP:

- Caducidad o almacenamiento inadecuado de enzimas.
- Concentración incorrecta.

c. Factores que influyen sobre la adecuada actividad enzimática.

- Inactivación por pH inadecuado, relacionada a secreción disminuida de bicarbonato.
- Retraso en la liberación / variaciones en el vaciamiento gástrico y el tránsito intestinal.
- Deficiencia de ácidos biliares: Emulsión inadecuada y escasa formación micelar.
- Moco intestinal espeso.
- Sobrecrecimiento bacteriano intestinal.
- Liberación de mediadores neurohormonales inhibitorios

d. Enfermedad gastrointestinal intercurrente:

- Enteroparasitosis.

- RGE mal controlado.
- Síndrome de intestino corto.
- Enteritis pseudomembranosa.
- Enfermedad hepatobiliar.
- Enfermedad celíaca.
- Enfermedad inflamatoria intestinal.

➤ Efectos adversos y complicaciones asociados a la TREP

La TREP de origen porcino se utiliza con seguridad desde hace décadas sin efectos adversos graves. En forma infrecuente se observaron efectos leves relacionados a algunos preparados, la mayoría dosis dependiente, por administración inapropiada, o por exposición a altas temperaturas debido a conocimiento insuficiente.

- Efectos locales: en su mayoría son dosis dependientes. La pancreatina puede producir inflamación en boca y región perianal. Los gránulos no deben ser masticados ya que su activación precoz puede causar irritación de la mucosa oral. Si permanecen en la boca pueden producir irritación, estomatitis y úlceras mucosas. En lactantes si no pueden ser deglutidas rápidamente, se recomienda mezclarlas con un poco de alimento al inicio de la comida. Es importante el lavado bucal tras su administración.
- Efectos generales: Los síntomas y signos generales atribuidos frecuentemente son dosis dependiente y raramente relacionados a reacciones de sensibilización.
- Efectos adversos dosis dependiente:
 - Síntomas digestivos: náuseas, vómitos, meteorismo, retortijones, diarrea, estreñimiento.
 - Hiperuricemia e hiperuricosuria relacionados con dosis muy elevadas.
 - Carencia de hierro: la TREP prolongada pudiera disminuir la absorción de hierro.
 - Colopatía fibrosante: Se reportó estenosis de colon con fibrosis en pacientes que recibían dosis de TREP superiores a 10.000 U de lipasa/kgP/día. Es el principal efecto adverso y debe sospecharse ante dolor abdominal y obstrucción intestinal.
- Efectos adversos relacionados a hipersensibilidad: muy infrecuentes y leves
 - Digestivos: diarrea, náuseas, calambres, dolor abdominal.
 - Respiratorios: congestión nasal, estornudos, lagrimeo, rash cutáneo y urticaria, opresión torácica, dificultad respiratoria, crisis de broncoespasmo y asma.
 - Cefalea y mareos, hematuria, artralgias, edema de pies o piernas.

La causa más común de efectos adversos se relaciona con el mal manejo o ajuste de las dosis de enzimas. Si son administradas en forma y dosis correcta, se debe adjudicar el efecto a otra causa ajena a la TREP.

➤ Contraindicaciones

Los preparados enzimáticos están contraindicados en los casos excepcionales de hipersensibilidad a proteínas porcinas.

➤ TREP en pacientes tratados con moduladores CFTR

En la actualidad existen reportes sobre la recuperación de la función pancreática con la asociación de los nuevos moduladores, sin embargo, la evidencia requiere mayor solidez para apoyar la interrupción de las enzimas pancreáticas en estos pacientes.

2.4 DIABETES RELACIONADA A FQ

En la afectación del páncreas endocrino, productor de hormonas, se produce una disfunción evolutiva de las células de los islotes beta pancreáticos, lo cual condiciona una disminución progresiva en la secreción de insulina, responsable final de la alteración del metabolismo de los hidratos de carbono, cuya máxima expresión es la diabetes relacionada con FQ (DRFQ).

En general, esta alteración es un suceso tardío de la enfermedad y se suele desarrollar hacia el final de la segunda

década de la vida. El aumento en la expectativa de vida ha provocado un incremento en el número de adolescentes y adultos con alteraciones de hidratos de carbono (HC) en FQ. En la actualidad, la DRFQ se diagnostica a una edad media de 21 años y las diferencias en la prevalencia de las alteraciones de los hidratos de carbono (AHC) entre los distintos centros, se deben a la distinta edad de la población controlada y, sobre todo, a los métodos utilizados para su búsqueda y diagnóstico.

Los principales factores de riesgo para el desarrollo de la DRFQ incluyen la edad, el sexo femenino, la insuficiencia pancreática exocrina, la mala función pulmonar y el trasplante previo de órganos. Ya que la mayoría de las personas con FQ tiene insuficiencia pancreática exocrina y no todos desarrollan alteraciones de los hidratos de carbono (AHC), se postula la existencia de otros factores etiológicos que puedan determinar el riesgo individual para desarrollarla.

Los pacientes con DRFQ tienen peor función pulmonar que aquellos sin diabetes, y el declinar de la función pulmonar es paralelo a la gravedad de las AHC. Se sugiere, por tanto, que el mecanismo de este deterioro clínico está relacionado con un incremento del catabolismo proteico debido al déficit de insulina.

La Fundación Americana de Fibrosis Quística, junto con la Sociedad Americana de Diabetes y la Sociedad Americana de Endocrinología Pediátrica realizó una reunión conjunta de expertos para poner al día las guías clínicas de cuidado en los pacientes con DRFQ. Entre sus conclusiones destacan que el screening debe hacerse mediante determinación anual de SOG de 2 horas utilizando 1,75 g/Kg de glucosa hasta un máximo de 75 g, a partir de los 10 años y realizada en un período estable de la enfermedad, es decir al menos 6-12 semanas después de una descompensación de la FQ o de haber recibido tratamiento con esteroides.

Apuntan que la HbA1c no es suficientemente sensible para el diagnóstico de la DRFQ y no debe ser usada como screening. Tampoco deben ser usadas con este fin las glucemias domiciliarias ni la monitorización continua de glucosa, aunque diversos estudios han puesto en evidencia que la monitorización continua de glucosa es una buena herramienta para predecir las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en niños con FQ. En este consenso se resumen también las actuaciones para el despistaje de las alteraciones hidrocarbonadas en el paciente ambulatorio ante enfermedad aguda, alimentación enteral continua, trasplante de órganos o embarazo (Tabla 41).

Tabla 41. Diagnóstico de la Diabetes relacionada a FQ en diferentes situaciones

Pacientes Ambulatorios	Sobrecarga oral de glucosa (SOG) anual. Diagnóstico basado en: - Glucemia ayunas ≥ 126 mg/dL - Glucemia 2h SOG ≥ 200 mg/dL - HbA1c $\geq 6,5\%$ - Glucemia azar ≥ 200 mg/dL + poliuria, polidipsia Las tres primeras deben ser repetidas
Alimentación enteral continua	El diagnóstico basado en glucosa a la mitad de la ingesta o postingesta ≥ 200 mg/dL. Confirmado en dos noches diferentes Si se hace con glucemia capilar, confirmar la medida en el laboratorio
Embarazo con SOG 75 gr	Diagnóstico basado en: - Ayunas ≥ 92 mg/dL - 1h ≥ 180 mg/dL - 2h ≥ 153 mg/dL
Enfermedad aguda o esteroides sistémicos	El diagnóstico se basa en: - Presencia de hiperglucemia que persiste durante > 48 h La hiperglucemia se define como: - Glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dL - Glucemia 2 h postingesta ≥ 200 mg/dL

	Si se hace con glucemia capilar confirmar la medida en el laboratorio
--	---

a) CLÍNICA DE LA DIABETES RELACIONADA A FQ (DRFQ)

Se desarrolla de manera insidiosa y los pacientes pueden estar asintomáticos durante varios años. Inicialmente, existe hiperglicemia postprandial, que evoluciona a hiperglicemia en ayunas. A veces, esta solo se manifiesta en situaciones de estrés. Los síntomas más frecuentes se exponen en la Tabla 42. La cetoacidosis es rara, debido probablemente a la suficiente secreción endógena de insulina para inhibir la cetogénesis, y a la asociación de un defecto de glucagón.

El incremento en las expectativas de vida del paciente con FQ, incluso de aquellos con diabetes, ha hecho que las complicaciones crónicas microvasculares comiencen a surgir como entidades frecuentes. Es necesaria la realización del cribado inicial de las complicaciones crónicas tanto al diagnóstico de la diabetes, ya que esta puede llevar años silentes.

Tabla 42. Síntomas clínicos que indican presencia de DRFQ

1	Poliuria o polidipsia inexplicadas
2	Fallo en la ganancia de peso, a pesar de un adecuado tratamiento nutricional
3	Velocidad de crecimiento disminuida
4	Retraso en la progresión de la pubertad
5	Disminución inexplicable de la función pulmonar.

b) TRATAMIENTO

La educación diabetológica debe ser realizada por un equipo multidisciplinar con experiencia en DRFQ, siendo prioritario que exista una adecuada comunicación entre la Unidad de FQ y la de diabetes.

Los objetivos del tratamiento son los siguientes:

Mantener un adecuado estado nutricional.

- Normalizar los niveles de glucemia con la máxima cantidad de insulina, para maximizar los efectos anabólicos de esta.
- Procurar una buena adaptación psicológica, social y emocional, para asumir la enfermedad.
- Prevenir las hipoglucemias.
- Adaptarse con flexibilidad al estilo de vida del paciente.
- Realizar estrictamente el autocontrol diario.

➤ Tratamiento nutricional

Debe ser flexible para adaptarse al estilo de vida del paciente. El aporte calórico debe ser elevado, del 120 al 150% de las recomendaciones diarias. Las grasas aportan triglicéridos de cadena larga y ácidos grasos esenciales, y no deben restringirse, ya que hacen la dieta menos calórica. La ingesta proteica debe aportar del 15 al 20 % de las calorías. Asimismo, la dieta debe ser rica en sal, ya que existen pérdidas de sodio por el sudor, enfermedades intercurrentes y con el ejercicio. Un dietista con conocimientos de la dieta de la FQ y de la DM debe enseñar a estos pacientes y realizar una re-evaluación continuada de la dieta. Las frecuentes enfermedades intercurrentes necesitan un ajuste del plan de comidas. En la Tabla 43 se comparan los aportes nutricionales en pacientes con DRFQ y otros tipos de diabetes.

Tabla 43. Diferencias en el tratamiento nutricional entre diferentes tipos de diabetes

	DM tipo 1 y 2	DRFQ
CALORÍAS	< 100% de lo calculado para la edad y sexo	120-150% del aporte calórico para la edad y sexo (prevenir malnutrición)
GRASAS	< 35% del total de calorías	40% del total de calorías
AZÚCARES REFINADOS	Hasta el 10% del total de calorías	sin restricción
CARBOHIDRATOS	50-55% del total de calorías	45-50% del total de calorías
FIBRA	Recomendada por sus efectos beneficiosos	Recomendada en los pacientes bien nutridos. En los desnutridos puede comprometer el aporte calórico
PROTEÍNAS	10-15% del total de calorías. No más de 1 g/kg/día	10-15% del total de calorías
SAL	< 3 g/día	Sin restricciones

➤ **Antidiabéticos orales:**

Son de poca utilidad por los escasos beneficios que aportan, los potenciales efectos adversos y la falta de estudios que avalen su eficacia y seguridad. Se podrían utilizar en las fases iniciales de la DRFQ, especialmente en situaciones sin hiperglucemia en ayunas.

➤ **Régimen de tratamiento insulínico**

En la actualidad se usa el régimen basal-bolus, que es el que mejor remeda la secreción fisiológica de insulina tanto basal como prandial. Este régimen incluye una combinación de análogo de insulina basal (acción prolongada) y análogo de insulina de acción rápida en múltiples dosis subcutáneas (Tabla 44). Toda pauta de insulino terapia debe ser individualizada, adaptada a las circunstancias de cada paciente. Se debe comenzar con dosis con 1 UI de análogo de insulina de acción rápida por cada 15 g de carbohidratos consumidos. La dosis debe ser ajustada hasta alcanzar los objetivos adecuados de glucemia postprandial. Asimismo, el análogo de acción prolongada se comenzará con una dosis de 0,1 UI/Kg peso/día, por la mañana, ajustando según la glucemia basal. En pacientes con alimentación enteral nocturna, los requerimientos de insulina son más elevados.

Durante una enfermedad aguda o tratamiento con corticoides, los requerimientos de insulina son de dos a cuatro veces mayores. Cuando la enfermedad aguda se resuelve (4-6 semanas), los requerimientos de insulina vuelven a las necesidades habituales. En todos los pacientes hay que mantener los niveles de HbA1c entre el 6,5% y 7%.

Tabla 44. Tipos de insulina y su acción

Insulina	Tipo	Inicio de acción	Máxima acción	Duración de acción
NPH	Regular	2 h	6 h	12 h
Glargina	Análogo de acción basal	2 a 4 h	Sin peak	24 h
Detemir	Análogo de acción basal	15 a 30 min	Sin peak	12 h
Degludec	Análogo de acción basal		Sin peak	24-42 h
Cristalina	Rápida	30 min	3 h	6 h
Lispro	Análogo de acción ultrarápida	≤15 min	30 a 90 min	4 h
Aspártica	Análogo de acción ultrarápida	≤15 min	30 a 90 min	4 h
Glulisina	Análogo de acción ultrarápida	10 a 15 min	30 a 90 min	4 h

➤ **Monitorización de la glucemia y ajustes del tratamiento:**

El objetivo glucémico en ayunas y antes de las comidas (si el período desde la ingesta previa es superior a 3 horas) debe estar entre 80 y 120 mg/dL y a las 2 horas de la ingesta entre 100 y 140 mg/dL. Las glucemias nocturnas deben ser superiores a 90 mg/dL (49). Estos objetivos se individualizan en función de la edad.

El paciente con DRFQ debe realizar controles de glucemia capilar antes y 2 horas post ingesta para ajustar las insulinas pre prandiales, y nocturno y en ayunas para ajuste de la insulina basal tanto en el tratamiento con MID (múltiples dosis de insulina) como con ISCI (bomba de insulina). La frecuencia de la monitorización de las glucemias capilares debe ser individualizada (en el caso de una diabetes inestable se precisan determinaciones glucémicas más frecuentes que en el caso de la diabetes estable).

➤ **Ejercicio**

El ejercicio es beneficioso, ya que su práctica regular mejora el control glucémico y disminuye las necesidades de la insulina por aumento de la sensibilidad a la misma. También, a nivel respiratorio mejora la función pulmonar, y a nivel psicológico tiene efecto antidepressivo, ayudando al paciente a aumentar la sensación de bienestar. Asimismo, es beneficioso a largo plazo sobre el perfil lipídico, la tensión arterial y la actividad cardíaca; es decir, mejora los factores de riesgo cardiovascular.

El paciente con diabetes y FQ debe practicar ejercicio aeróbico moderado según su capacidad, lo cual ayuda a un mejor control de la diabetes. Antes del ejercicio hay que ajustar bien la dieta y la insulina; para ello, hay que monitorizar la glucemia capilar, lo que permitirá una actuación adecuada en cada situación. Se debe aconsejar consumir dosis extras si existe pérdida de peso por ejercicio

IV. SEGUIMIENTO DE LAS PERSONAS CON FIBROSIS QUÍSTICA.

Se realiza en el CMFQ, contemplando también el periodo de transición, mediante visitas periódicas que se efectúan cada 1-3 meses, dependiendo de la edad del paciente (mayor frecuencia en lactantes) y de la gravedad de la enfermedad. Es aconsejable reservar tiempo para las visitas sin cita previa, así como para las consultas telefónicas.

En cada visita se interrogará al paciente y a los familiares sobre la situación clínica (síntomas respiratorios, digestivos, otros) y se anotarán las visitas realizadas por su pediatra, con el que existirá una buena coordinación. También se revisará el tratamiento prescrito en la última visita y su adherencia al mismo. Por último, se realizará una exploración física que incluya peso, talla y perímetro cefálico (lactantes). Existen varios sistemas de puntuación que intentan cuantificar estos hallazgos, siendo el de Shwachman-Kulczycki el más utilizado. Es recomendable revisar periódicamente las técnicas de inhalación, así como el cuidado e higiene de los dispositivos de inhalación y aerosolterapia empleados.

Se debe valorar el estado nutricional del paciente, incluyendo información sobre dieta, suplementos nutricionales, cambios del apetito, comportamiento con la comida, ingesta de enzimas pancreáticas, dosis, forma de administración y grado de información sobre su ajuste al contenido graso de comidas extra.

Anualmente se debería valorar la calidad de vida del paciente, mediante cuestionarios adecuados, como el Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R), aplicable a los niños a partir de los 6 años y también a sus padres o cuidadores. También es aconsejable realizar una valoración psicológica completa para detectar problemas surgidos en el entorno familiar, escolar o social.

Periódicamente se realizan pruebas complementarias, cuya frecuencia dependerá del estado del paciente y de la evolución y gravedad de la enfermedad.

Los instrumentos utilizados para medición de respuesta a las intervenciones terapéuticas en niños y adultos, deben detectar finamente variaciones en los desenlaces y caracterizarse por su validez, confiabilidad, sensibilidad y expresar la diferencia mínima clínicamente importante (DMCI).

Tabla 45. Pruebas Complementarias.

FRECUENCIA DE LA REALIZACIÓN DE PRUEBAS COMPLEMENTARIAS	
Aparato respiratorio	
Espujo/ frotis faríngeo	En cada visita
Espirometría	En cada visita
Pletismografía	Anual
F. pulmonar completa	Según gravedad del paciente
Radiografía de tórax	Según evolución clínica
TCAR de tórax	Cada 4 años
Pulsioximetría nocturna	Si FEV1 ≤50%. Considerar saturación de O2 basal del paciente
Aparato digestivo / nutrición	
Hemograma	6-12 meses
Bioquímica sanguínea	6-12 meses
Tiempo de coagulación	6-12 meses
Vitaminas liposolubles	6-12 meses
Ca, Fe, Zn, Mg	6-12 meses
Van de Kamer (IP)	6-12 meses

Elastasa	Anual
Análisis de orina	Anual
Ecografía abdominal	Cada año
Otras determinaciones	
Curva de glucemia en mayores de 10 años	Cada 2 años
Curva de glucemia en mayores de 16 años	Cada año
Densitometría osea en mayores de 12 años	Cada 2-3 años

1. INSTRUMENTOS DE MEDIDA DE CALIDAD DE VIDA

Existen muchos cuestionarios sobre calidad de vida, genéricos o específicos, para FQ y su uso se reporta en pacientes adultos, adolescentes y niños. Anualmente se debería valorar la calidad de vida del paciente, mediante cuestionarios adecuados, como el Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R), disponible en varios idiomas, aplicable a los niños a partir de los 6 años y también a sus padres o cuidadores. También es aconsejable realizar una valoración psicológica completa para detectar problemas surgidos en el entorno familiar, escolar o social.

Un instrumento para Paraguay debería contemplar ciertas adaptaciones culturales para después validarlas en este grupo poblacional de pacientes. Otros cuestionarios de uso genérico son: APS, CRDQ, DCGM-37, EQ-5D-Youth, FLZ, GIQLI, LCQ, Peds QL GI, PEI-Q, PLC, PQLI, PQLS, QWB, SF-36, SGRQ, SF-36, QLSI-C y el UKSIP. Los cuestionarios específicos para FQ son: CFIQ, CFQoL, CF-QUEST, DISABKIDS-CF, FLZCF y CQQLCF.

1.1 CUESTIONARIOS Y DESENLACES REPORTADOS POR PACIENTES (PROMS)

De entre las herramientas que evalúan niveles auto reportados de actividad física, instrumentos que miden ingesta dietética en niños 7 meses-12 años o el impacto en la percepción de uno mismo en adultos y sus cuidadores, scores que se utilizan durante exacerbaciones, cuestionarios sobre dolor abdominal o síntomas físicos o psicológicos, el más utilizado es el score de síntomas de infección respiratoria crónica (CFRSD-CRISS) que se encuentra disponible en varios idiomas y que se aplica a individuos > 12 años, contemplando ocho síntomas respiratorios. Este cuestionario tiene derechos autorales e implica erogaciones. Otros cuestionarios son: ASK, escala de Borg (Anexo 8), HAES, IPAQ, LRC, 7-D-PAR, FBekScales, Bodyimagescale, CF-INTAKE tool, WPAI, CF knowledgescale y el CF Stigmascale.

1.2 SCORES CLÍNICOS

La escala modificada de Schwachman (descrita en 1964) es un instrumento para seguimiento de los pacientes que incluye niveles de actividad, tos, hallazgos radiológicos, crecimiento, nutrición y hasta características de las heces. No incluye la evaluación de la función pulmonar.

1.3 PRUEBAS DE FUNCIÓN PULMONAR

Existen varios tipos de pruebas como la espirometría, el índice de aclaramiento de vías aéreas mediante la técnica de múltiples lavados, la oscilometría de impulso, la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO), y algunas de las cuestiones que el médico de atención primaria o los integrantes del equipo multidisciplinario en FQ deberá plantear son: a) disponibilidad del equipo, b) costo de la prueba y c) factibilidad de la prueba.

- **Espirometría con prueba broncodilatadora**

Las tres variables utilizadas en la espirometría son la capacidad vital forzada (CVF), el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF₁) y el cociente entre el VEF₁/CVF.

- **Índice de Depuración Pulmonar (LCI)**

Una alternativa en niños menores de 6 años que no pueden realizar una espirometría adecuadamente es el índice de depuración pulmonar o LCI (Lung clearance index), que es una medida de la falta de homogeneidad de ventilación determinado durante el lavado pulmonar de múltiples respiraciones (MBW) o técnica de Fowler, que evalúa la eficiencia de la distribución de la ventilación.

- **Fración Exhalada de Óxido Nítrico (FeNO)**

La prueba de la FeNO mide el nivel de gas de óxido nítrico (en partes por billón o ppb) en una muestra exhalada lentamente y de modo continuo tanto en niños (> 4 años) como en adultos. Actualmente la prueba ya está disponible en el país, aunque no en el sistema de salud pública, teniendo costos similares a la prueba espirométrica.

La FeNO se usa rutinariamente para el monitoreo del asma y también es un marcador del aclaramiento mucociliar en la FQ en la cual guarda correlación inversa con el índice de aclaramiento de las vías aéreas (IAVA).

1.4 MEDIDAS DE LA CAPACIDAD DE EJERCICIO

El patrón oro para medir la capacidad de ejercicio es la prueba de ejercicio cardiopulmonar (CPET).

En nuestro medio son factibles los subrogados del CPET, de los cuales la prueba de marcha de 6 minutos es bien aceptada y fácil de realizar en cualquier institución que pueda disponer de un pasillo con ventilación adecuada de 30 m de longitud y otros artefactos accesibles como conos, saturómetro, cronómetro, oxígeno portátil.

Otras pruebas de ejercicio son: iSTEP, MSWT, Power STS, Triple Hop distance, Vertical jump test, 3MST y 30 second o 1-min-STS.

1.5 ESTUDIOS DE IMÁGENES

- **Herramientas de escore radiográfico**

El sistema de puntuación de Brasfield es más fácil de usar y más rápido de realizar con una puntuación entre 3 y 25 (Tabla 5).

- **Herramientas de escore tomográfico**

El más utilizado es el sistema de puntuación PRAGMA-CF desarrollado más recientemente, permite la expresión de cambios estructurales como un porcentaje del volumen pulmonar total y puede usarse en niños en edad preescolar y escolar. De todos los cambios estructurales que se pueden puntuar, la puntuación de las bronquiectasias es actualmente la medida de resultado mejor validada. El puntaje tomográfico de Bhalla, utilizado en menores de 12 años, es el que presenta la mejor correlación con la función pulmonar (Tabla 6).

- **Herramientas de escore RMN**

Una puntuación simple y factible es la puntuación de Eichinger, que consiste en un componente morfológico y un componente funcional independiente (perfusión de MR) Recientemente se ha propuesto una extensión de esta

puntuación para las intensidades de señal de mosaico. Para estimar esta puntuación, los diferentes lóbulos del pulmón (lóbulo superior, lóbulo inferior, lóbulo medio y llingula) se consideran por separado.

Su utilidad en pacientes con FQ es limitada

1.6 PRUEBAS DE FUNCIÓN CFTR

Las pruebas de medición de la corriente intestinal y la diferencia de potencial nasal (NPD), que miden directamente la función CFTR, están fuertemente correlacionadas y se ha encontrado que distinguen a las personas con FQ de los controles sanos. Se han reportado cambios en el NPD durante 14 días en los ensayos del fármaco Ivacaftor modificador de la función CFTR. Se han encontrado algunas pruebas de la validez y fiabilidad de las medidas indirectas de la función CFTR gastrointestinal, como el pH intestinal, la calprotectina fecal y la elastasa-1 fecal.

V. ADOLESCENCIA

El acompañamiento de los pacientes adolescentes con FQ, conlleva ciertas particularidades ya que en esta etapa pueden darse algunas complicaciones que son más frecuentes que en los niños pequeños tales como neumotórax, diabetes, enfermedad ósea y síndrome de obstrucción intestinal distal, entidades cuya incidencia aumenta con la edad.

En esta etapa también inicia el proceso de transición de la atención pediátrica a la de adultos, por lo que se debe brindar al adolescente la información completa acerca de su patología y las herramientas adecuadas que generen en ellos el compromiso y la adherencia a su proceso terapéutico, en vistas al paso a la edad adulta.

Además, ciertos aspectos relacionados a salud mental, sexual y reproductiva, toman especial importancia en esta época de la vida.

Dar especial importancia a la prevención del alcoholismo y tabaquismo, por su interferencia con algunos fármacos utilizados para la FQ, así como las adicciones a drogas.

La pubertad retrasada es común en los pacientes con FQ. Este retraso generalmente es de aproximadamente 1,5 años. Las mujeres frecuentemente presentan alteraciones en su ciclo menstrual.

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 a la impotencia), prácticas sexuales seguras, rol del análisis de semen y opciones reproductivas.

Por la alta demanda energética que implica esta etapa de rápido crecimiento, merecen una especial atención desde el punto de vista nutricional. Esto, secundario a desarrollo endocrino y altos niveles de actividad.

VI. TRANSICIÓN A CENTRO DE ADULTOS

La edad de transición se sitúa entre los 16 y los 18 años, dependiendo de la madurez social y del estado de salud del adolescente

El diagnóstico precoz y los avances en el tratamiento de la FQ han determinado un aumento en las expectativas de vida en estos pacientes, cada vez más complejos. La transición es un camino hacia la maduración, independencia y responsabilidad que ocurre a partir de la infancia.

El cambio de un modelo pediátrico de atención a uno adulto debe ser un proceso planificado para evitar que se pierda el seguimiento, la adherencia al tratamiento y permitir que se generen lazos con el nuevo equipo (2). Esta etapa requiere que sea un proceso coordinado, planificado, flexible y gradual que involucre a los integrantes de ambos equipos de salud, al paciente y su familia. La transición involucra cambios: nuevas expectativas, nuevas responsabilidades, implica dejar atrás años de dependencia de un equipo de salud pediátrico.

El cuidado de la transición es un componente clave de la calidad de atención. Los adolescentes y sus padres necesitan tiempo para prepararse e información sobre cómo y cuándo será el proceso, quien los atenderá y dónde.

➤ Planificación de la transición

La transición no corresponde a un día específico, sino a un período de traspaso, que requiere de preparación de todos quienes se involucran en el cuidado, incluso del paciente.

El período de traspaso se recomienda que ocurra durante la adolescencia, comenzando el proceso de preparación desde los 14 años, aunque la información a los padres y al paciente se debe iniciar alrededor de los 10 años. Esto permite que los padres tengan una visión más esperanzadora sobre la sobrevivencia del niño.

Se recomienda que el cuidado pediátrico sea hasta los 18 años, con un proceso de transición entre los 14 y 18 años, con programas individuales y adaptados a las necesidades identificadas en cada paciente y su familia.

➤ Formación de los equipos

Un programa de transición debe comprender el trabajo en equipo multidisciplinario.

- Equipo de salud pediátrico: procurará desde el diagnóstico un conjunto de prácticas que permitan entregar al paciente y su familia conocimientos sobre su enfermedad, manejo de su tratamiento y la importancia del autocuidado. A partir de los 14-15 años el paciente debe iniciar entrevistas sin sus padres. El pediatra debe presentar el nuevo equipo de salud al paciente y su familia.

- Equipo de salud adultos: debe estar preparado para atender a jóvenes con distintas experiencias de atención, con un largo recorrido en establecimientos de salud, con la vivencia de hospitalizaciones frecuentes y con familiares altamente conocedores de la patología. El médico de adultos debe informar al paciente los planes de tratamiento, reforzar la adherencia adaptándose a las capacidades del paciente. Ambos equipos deben trabajar en conjunto y en red, de manera de obtener una transición planificada, transfiriendo los cuidados en forma ordenada, informada y gradual.

➤ **Traspaso de la información**

La responsabilidad del equipo pediátrico es llevar una ficha médica actualizada con información demográfica, nutricional, función pulmonar, bacteriología y tratamiento actualizado; además de los aspectos psicológicos relevantes del paciente y su familia. Esta ficha se recomienda que sea parte de un sistema informático.

➤ **Traslado definitivo al hospital de adultos**

Pacientes mayores de 18 años atendidos en hospitales pediátricos serán trasladados en forma definitiva a un hospital de adultos una vez cumplido el proceso de transición. Las excepciones deben ser calificadas por el equipo de adulto para su eventual aceptación (enfermedad terminal). La petición de traslado quedará a cargo del equipo médico y enfermería del hospital de origen cuando sean derivados a otros establecimientos, conforme a los flujos establecidos por el hospital de adultos.

VII. ENFERMEDAD PULMONAR AVANZADA POR FIBROSIS QUÍSTICA (EPAFiQ)

La prevalencia de EPAFiQ es de 18% en individuos portadores de < 30 años y 25% en aquellos con < 45 años, siendo inferior al 4% en niños. Esta entidad se asocia a disminución de la calidad de vida, empeoramiento de los síntomas clínicos, aumento del número de exacerbaciones, a un incremento de los recursos de salud y constituye la causa más frecuente de desenlaces fatales.

Un reciente consenso de expertos de la Cystic Fibrosis Foundation ha delineado los **criterios de definición de EPAFiQ** para todas las edades:

- 1) Volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) <40% del previsto en condiciones clínicas estables; o
- 2) Paciente candidato a trasplante pulmonar; o
- 3) Una o más de las siguientes características:
 - a. Antecedente de internación previa en UCIA por insuficiencia respiratoria.
 - b. Hiper carbía (paCO₂ >50 mmHg en gasometría arterial).
 - c. Requerimiento diurno de oxigenoterapia (no se refiere a uso nocturno).
 - d. Hipertensión pulmonar (presión sistólica de arteria pulmonar estimada > 50mmHg por ecocardiografía o evidencia de disfunción ventricular derecha en ausencia de insuficiencia tricúspide. Cor pulmonale severo (NYHA clase IV).
 - e. Distancia recorrida < 400 ms en el test de marcha de 6 minutos.

Otras manifestaciones clínicas que podrían etiquetar enfermedad severa son las siguientes: exacerbaciones pulmonares frecuentes; rápido declinar de VEF1 durante el seguimiento; requerimiento de oxígeno domiciliario durante el ejercicio o durante el sueño; empeoramiento de la desnutrición pese a uso de suplementos; Infección debida a organismos multirresistentes o de difícil manejo; diabetes relacionada a fibrosis quística; neumotórax; hemoptisis masiva (<240mL) que requiera admisión a UCIA o necesite embolización arterial bronquial.

Las siguientes recomendaciones son dadas por la Cystic Fibrosis Foundation como ejes del manejo de las personas con EPAFiQ:

1. Es relevante conducir conversaciones de planificación de atención con los pacientes y sus cuidadores (pronóstico, objetivos de la atención, documentación de directivas anticipadas y toma de decisiones sobre el trasplante pulmonar).
2. En pacientes con EPAFiQ hay que buscar activamente hipoxemia durante el esfuerzo y el sueño, así como hiper carbía e hipertensión pulmonar.
3. Se sugiere oxígeno suplementario en casos de EPAFiQ e hipoxemia inducida por ejercicio o sueño.
4. Aquellos que cursen con hiper carbía crónica deberán considerar el uso de ventilación no invasiva nocturna.
5. No existe evidencia que la terapia con vasodilatadores pulmonares tenga impacto en casos de pacientes con EPAFiQ e hipertensión pulmonar.
6. El trasplante de pulmón es una opción de tratamiento para personas con EPAFiQ.
7. La atención en UCIA para las personas con enfermedad pulmonar avanzada de FQ e insuficiencia respiratoria aguda es una opción independientemente del estado del trasplante.
8. Los pacientes con EPAFiQ e insuficiencia respiratoria aguda deben ser incluidos en un ensayo de cánula nasal de alto flujo de oxígeno y/o ventilación no invasiva.
9. Habrá que considerar la traqueotomía temprana para las personas con EPAFiQ e insuficiencia respiratoria aguda que requieren ventilación mecánica invasiva, cuando la necesidad anticipada de ventilación mecánica es de más de 5 a 7 días.
10. En casos de EPAFiQ e insuficiencia respiratoria refractaria, la transición de ventilación invasiva a soporte extracorpóreo deberá considerarse.

11. El uso de antibióticos inhalados es un recurso en estos pacientes y el fármaco de opción será elegido en base al tipo de patógenos bacterianos identificados en cultivo respiratorio.
12. Se deben buscar patógenos fúngicos además de la detección microbiológica estándar en este grupo de pacientes.
13. Todos los componentes de un programa de rehabilitación pulmonar deberán aplicarse a pacientes con EPAFiQ.
14. No se recomiendan los corticoides sistémicos en este grupo de pacientes.
15. No hay evidencia suficiente para hacer una recomendación con respecto a la detección de rutina para el reflujo gastroesofágico en personas con enfermedad pulmonar avanzada con FQ.
16. El uso de alimentación por sonda enteral para personas con enfermedad pulmonar avanzada FQ y desnutrición podría considerarse después de evaluar riesgos y beneficios.
17. Hay que cuidar la acumulación de toxicidad ante la exposición previa frecuente y continua a agentes nefrotóxicos y ototóxicos,
18. Las mujeres con EPAFiQ que contemplan el embarazo deben analizar los riesgos en la consulta con obstetricia.
19. Los opioides pueden ser una opción bajo pautas protocolizadas en casos de dolor y cuidados paliativos, en connivencia con especialistas de estas áreas.
20. Ante pacientes con EPAFiQ y ansiedad las benzodiazepinas deberían ser el último escalón teniendo en cuenta la existencia de otros recursos previos.
21. Ante cambios posteriores en el estado clínico o social (que deben ser evaluados periódicamente), se deben reformular los planes con los pacientes y cuidadores para soporte psicosocial.
22. Para los pacientes pediátricos con EPAFiQ y que se acercan a la edad de transición a un programa de atención de la FQ para adultos se deben delinear formalmente un plan de transición que brinde flexibilidad en el tiempo y la coordinación de la transferencia.

VIII. CUIDADOS PALIATIVOS Y DEL PACIENTE TERMINAL

La OMS ha definido el cuidado paliativo (CP) como una especialidad médica interdisciplinaria cuyo objetivo es prevenir y aliviar el sufrimiento, mejorando la calidad de vida en pacientes con enfermedades terminales (1). Este cuidado debe ser aplicado a pacientes y familiares en todos los estados de la enfermedad y no limitado a la condición terminal; de hecho, en el CP pediátrico de enfermedades crónicas y potencialmente progresivas como la FQ, la paliación debería iniciarse al momento del diagnóstico.

El principal objetivo del cuidado paliativo (CP) es el manejo y alivio sintomático; implementando planes de cuidados relacionados con los valores y preferencias del paciente. El CP está centrado en el paciente y su familia, debe optimizar la calidad de vida, prevenir y tratar el sufrimiento.

El CP debe ser continuo durante la enfermedad considerando aspectos terapéuticos, psicosociales, emocionales y espirituales, facilitando la autonomía del enfermo crónico, acceso a la información y preferencias.

La paliación debe cursar en paralelo con las terapias propias de la enfermedad. Los equipos de FQ deben comprender las posibilidades y limitaciones de sus tratamientos, deben trabajar en conjunto con pacientes y familiares en un plan al final de la vida, proveyendo alivio y no limitando el uso de analgesia y sedación.

La falla respiratoria es la causa de muerte más común en pacientes FQ y muchos pacientes fallecen ventilados en UCI en espera de trasplante sin haber planificado sus tratamientos al final de la vida (5) . Menos del 25% de los pacientes han expresado hasta cuándo mantener las terapias. Los pacientes candidatos a trasplante no deben excluirse del CP.

El CP pediátrico es una actividad de cuidado del cuerpo, mente y espíritu del niño e involucra darle soporte a la familia. Esta intervención tiene que estar relacionada con el nivel de habilidades cognitivas y madurez emocional del niño o adolescente.

➤ Intervenciones de manejo no farmacológicas

- Terapias de relajación, masajes, acupuntura, yoga.
- Actividades diarias con técnicas de manejo de la fatiga y ansiedad. Proponer objetivos realizables de la vida diaria que mejoren su ánimo (lavado de pelo en las adolescentes).
- Aire fresco (con ventanas abiertas o ventiladores y abanicos).
- Actividades de índole religioso o espiritual de acuerdo con la creencia del paciente y familiares.

➤ Intervenciones farmacológicas

La disnea es el síntoma cardinal, presente en el 90% de los casos de la enfermedad avanzada. Los opiáceos, son significativamente mejores que el oxígeno para el manejo de la disnea refractaria, tanto en pacientes hipoxémicos como no-hipoxémicos.

- **Morfina:** En la condición terminal se indica morfina en infusión continua con 30 a 50% de la dosis total que se administra por vía oral.
- **Manejo de la ansiedad e insomnio:** Pueden asociarse a la morfina, benzodiazepinas como lorazepam, midazolam. No hay acuerdo en la literatura respecto a la mejor vía de administración.

➤ Oxígeno paliativo

La necesidad del aporte de oxígeno no se correlaciona con la severidad de la disnea en el paciente con disnea refractaria. La oxigenoterapia es un elemento más en el CP de estos pacientes y su indicación forma parte de las buenas prácticas.

IX. SALUD MENTAL

Es importante destacar que los síntomas psicológicos se han asociado con compromiso de la calidad de vida, disminución de la función pulmonar, compromiso nutricional, mala adherencia al tratamiento, hospitalizaciones más frecuentes por exacerbaciones respiratorias y aumento de costos en salud.

Dado que la sobrevida ha aumentado, esta intervención debe ser planificada, continua y sistemática, por curso de vida.

➤ Objetivos del equipo de apoyo de salud mental:

- Psicoeducación: para conocimiento de la patología y manejo de las etapas del duelo en el proceso de aceptación del diagnóstico. Puede ser llevado a cabo por los médicos, enfermeros, fisioterapeutas, además del profesional de salud mental, del CMFQ.
- Ayudar al paciente y a la familia a entender la enfermedad, adaptarse emocionalmente y a cooperar con el tratamiento.
- Mejorar la adherencia al tratamiento, especialmente en adolescentes y adultos, así como su entorno.
- Enfrentar las fobias y temores (punciones, intervenciones invasivas), que en algunos casos requerirá intervenciones de psicoterapéuticas de crisis e inclusive con fármacos de acción inmediata, corta y supervisada.
- Monitorizar eventuales alteraciones de la conducta alimentaria inducido por el tratamiento de base (ej: alteraciones metabólicas, obesidad).
- Fomentar en los equipos la implementación de terapias grupales de pacientes del mismo grupo etario, supervisados por el personal asignado del área de salud mental, así como grupos de padres.
- En el periodo de adolescencia, considerar la incorporación de la educación en aspectos relacionados a la psicosexualidad, principalmente en lo concerniente a las prácticas sexuales con responsabilidad y sentido del autocuidado.
- Al considerar la posibilidad de trasplante, la preparación del paciente y la familia debe ser planteada en contexto multidisciplinario y acompañado de supervisión en el proceso de asimilación para afrontar las diversas contingencias que supone este procedimiento.
- Prevención del suicidio: en los pacientes adolescentes, es frecuente la presencia de ideas suicidas, dada las características propias de este grupo etario, como ser la separación afectiva de los padres al dejar atrás la etapa de la niñez, lo que genera un sentimiento de soledad, el cual sumado a la impulsividad propia del adolescente, puede derivar en intentos de suicidio o suicidio consumado. Es fundamental la prevención de estos casos, detectando lo más precozmente posible la presencia de conductas internalizantes (ansiedad, depresión) o externalizantes (excitación psicomotriz), ambos acompañados con ideación suicida. Esta detección puede realizarse durante la evaluación psicológica del paciente o a través de signos como las lesiones autoinflingidas, dibujos o expresiones artísticas. En este caso se recomienda la derivación al médico psiquiatra para la instauración del tratamiento farmacológico adecuado. Otro medio de prevención también consiste en las terapias grupales los cuales inciden en el acompañamiento mutuo para evitar el sentimiento de soledad. El riesgo de suicidio, componente central de la depresión, corresponde a un 1,6% de las muertes por FQ (Cystic Fibrosis Foundation - CFF).
- Acompañamiento constante en el proceso de Enfrentar la muerte, fomentando la realización de talleres, expresiones artísticas, creativas, etc. que posibiliten al paciente como a su familia procesar estos pasajes vitales.
- Intervención sobre la familia: aceptación del diagnóstico reciente, cooperación con el tratamiento, acompañamiento en la redefinición del Proyecto de vida, conflictos derivados de la dinámica familiar, en caso de disfuncionalidad y el enfrentar a la muerte. La prevalencia de suicidio en cuidadores del 20 al 35 %.

La evaluación sistemática de los síntomas con intervención apropiada, permite la actuación oportuna y tratamiento adecuado cuando la sintomatología es de riesgo.

X. ANEXOS

- Anexo 1.** Toma de muestras bacteriológicas en Fibrosis Quística.
- Anexo 2.** Muestras Respiratorias más frecuentes para estudio bacteriológico.
- Anexo 3.** Cultivo Microbiológico.
- Anexo 4.** Medios de cultivo para muestras respiratorias.
- Anexo 5.** Precauciones de bioseguridad.
- Anexo 6.** Dosis de antibióticos en tratamiento de *Micobacteria no tuberculosas*.
- Anexo 7.** Efectos adversos del tratamiento de *Micobacterias no tuberculosas*.
- Anexo 8.** Escala de Borg.
- Anexo 9.** Antibióticos inhalados
- Anexo 10.** Antibioticoterapia frente e *Pseudomonas aeruginosa*

ANEXO 1

TOMA DE MUESTRAS BACTERIOLÓGICAS EN FIBROSIS QUÍSTICA

1.1 DISPOSICIONES GENERALES

Las muestras deben venir acompañadas de su respectiva hoja de pedido médico y ficha de remisión de muestras, donde deben llenarse todos los datos solicitados por el laboratorio. La orden y ficha de remisión deben consignar el diagnóstico de FQ.

En todos los casos es imprescindible:

1. Nombre completo
2. Edad
3. Sexo
4. Servicio, policlínica o internación (piso, sala, cama)
5. Procedencia (ciudad)
6. Tipo de muestra
7. Fecha y Hora de toma de muestra
8. Consignar si el paciente recibió antibióticos en los últimos 7 días, si es así anotar el nombre del antibiótico, dosis y vías de administración.
9. Diagnóstico

Observaciones importantes:

- Los tubos o frascos de recolección de muestras deben ser estériles con tapa hermética.
- Las muestras se deben obtener antes de iniciar el tratamiento antibiótico. Cuando esto no es posible se obtendrán justo antes de la administración de la dosis del antimicrobiano o tras 48 horas de finalizado el tratamiento.
- En todas las situaciones es necesario que la toma se efectúe con las máximas condiciones de asepsia que eviten la contaminación con microbios exógenos, que la muestra nunca se ponga en contacto con antisépticos o desinfectantes, que la toma sea lo más precoz posible y siempre se prefieran los productos purulentos recogidos por aspiración directa con jeringa, a las muestras tomadas con hisopos o torundas de algodón.

1.2. MUESTRAS REQUERIDAS

➤ **Espuito**

Espuito expectorado o recogido por inducción (sobre todo en niños pequeños) a primera hora de la mañana.

Procedimiento

Muestra obtenida de un paciente consciente que comprende las indicaciones:

- Explicar al paciente el procedimiento para la toma.
- Recordarle que el espuito debe ser expulsado con la tos desde los pulmones y que la saliva no sirve para la prueba.
- En caso de paciente internado suministrarle un contenedor estéril la noche antes de recoger el espuito, de forma a obtener la muestra al despertar por la mañana.
- Instruir que se enjuague la boca con agua (en el baño) varias veces antes de recoger el espuito para disminuir la contaminación orofaríngea.
- La mejor muestra es la que se recoge al despertarse a la mañana antes de comer o beber.
- El paciente recoge el espuito al toser varias veces después de respiraciones profundas.
- El paciente internado debe entregar la muestra a quien corresponda y enviarla lo antes posible al laboratorio (hasta 2 horas después de haber tomado la muestra).
- Debe ser muestra expectorada sin saliva.

SUGERENCIAS

En niños pequeños tomar muestra con asistencia kinésica.

Se puede inducir el esputo mediante nebulización de 10 minutos con solución hipertónica 5-7%. Uso de tubo de Lee con aspirador para la toma de muestra.

➤ **Exudado faríngeo profundo**

Coloque un hisopo de rayón o dacrón (este último disponible en Py), en la parte posterior de la faringe del paciente e induzca la tos. Esta técnica puede ser usada en niños menores de 10 años que son incapaces de expectorar (esta técnica no se debe usar en niños que pueden expectorar). Tome la muestra de faringe luego de la tos.

En exudados faríngeos profundos solo se debe tomar en cuenta *S. aureus*, *P. aeruginosa* y *B. cepacia*.

➤ **Muestras obtenidas a través de fibrobroncoscopio**

Material necesario:

- Material específico para broncoscopia.
- Recipiente estéril hermético.
- Tubo estéril con 1 ml de suero fisiológico.
- Material de corte estéril.

Técnica o metodología de obtención de las muestras:

Son procedimientos médicos que deben ser realizados por personal entrenado.

- **Broncoaspirado (BAS):** recogida de secreciones respiratorias a través de fibrobroncoscopio, pudiendo introducirse de 3 a 5 ml de suero fisiológico previo a la aspiración.
- **Lavado bronco alveolar (BAL):** lavado de un segmento pulmonar (lóbulo medio o llingula) previo anclado del broncoscopio, introduciendo 20 a 50 ml de suero fisiológico. Los primeros 10 ml que se aspiran se deben descartar. Tomar de dos o tres lóbulos.
- **Aspirado o secreción traqueal:** la recogida de la muestra se realiza por aspiración a través del tubo endotraqueal. En ocasiones puede ser necesario diluir con suero salino las secreciones viscosas y facilitar de este modo la recogida.
- **Lavado de senos paranasales:** realizado en forma excepcional.

ANEXO 2**MUESTRAS RESPIRATORIAS MÁS FRECUENTES PARA ESTUDIO BACTERIOLÓGICO**

Muestra	Materiales necesarios	Procedimiento de toma	Cantidad necesaria	Transporte y conservación	Criterios de rechazo
Esputo	Frasco boca ancha, estéril con tapa rosca	Inducir la tos luego de respiraciones profundas. Recoger el esputo en el frasco, tapar y enviar al laboratorio.	Es suficiente el material obtenido con una sola expectoración	Sistema triple embalaje conteniendo el frasco a temperatura ambiente hasta 2 horas después de su obtención. O sino puede conservarse en heladera (2º a 8º C) hasta 24 horas.	Recipientes inadecuados: no estériles o con evidente contaminación o que hayan sufrido derrames por cierre inadecuado. Tiempo de remisión superior al citado antes.
Broncoaspirado (BAS)	Instrumental específico para BAS	Procedimiento realizado por especialistas	No menos de 2 mL	Igual que el esputo	Igual que el esputo
Lavado bronco alveolar (BAL)	Instrumental específico para BAL	Procedimiento realizado por especialistas	No menos de 10 mL	Igual al esputo	Igual que el esputo
Aspirado traqueal		Procedimiento realizado por especialistas	No menos de 2 mL	Igual al esputo	Igual que el esputo

ANEXO 3

CULTIVO MICROBIOLÓGICO

➤ **REQUISITOS PARA EL LABORATORIO**

- Contar con un protocolo y/o manual de procedimiento para toma de muestras y procesamiento vigente.
- Utilizar los medios de cultivos adecuados para la recuperación de patógenos frecuentes en FQ.
- Realizar pruebas de identificación manual o automatizada y pruebas de susceptibilidad antimicrobiana (Kirby-Bauer/E-test) aplicando los puntos de corte establecidos (CLSI/EUCAST).
- Capacidad de reportar fenotipo mucóide para los aislados de *P. aeruginosa*.
- Capacidad de identificación de *B. cepacia*.

Toda la información diagnóstica que el laboratorio de microbiología puede proporcionar, depende de la calidad de la muestra recibida. Por ello una toma de muestra mal realizada, pobremente recogida o mal transportada determinará un posible fallo en la recuperación de agentes patógenos, que puede. Una buena toma de muestra evita errores diagnósticos, e incluso el tratamiento inadecuado del enfermo.

➤ **PROCESAMIENTO**

- Incubación de placas hasta 4 días, verificando diariamente el crecimiento bacteriano.
- El hallazgo de *S. aureus*, *P. aeruginosa* y *B. cepacia* debe considerarse clínicamente significativo y debe informarse independiente del recuento de colonias, incluyendo pruebas de susceptibilidad.
- Si existe recuento significativo de una cepa o varias (hasta 3), se debe identificar y realizar pruebas de susceptibilidad.
- Buscar mecanismos de resistencia (Betalactamasas, Carbapenemas, cepas metilino resistentes, etc), interpretarlos e informarlos correctamente.
Buscar la presencia de hongos como *Aspergillus spp.*, *Candida spp.* y micobacterias atípicas.

ANEXO 4
MEDIOS DE CULTIVOS PARA MUESTRAS RESPIRATORIAS

Agente	Medios de cultivo	Pruebas Bioquímicas
<i>S. aureus</i>	Agar manitol salado, Agar sangre, Agar Mueller-Hinton	Manuales: DNAsa, Catalasa, coagulasa. Automatizadas: tarjetas de identificación, Maltitof
<i>H. influenzae</i>	Agar chocolate, Agar HTM	Manuales: Factores V, X, XV. Automatizadas: tarjetas de identificación, Maltitof
<i>P. aeruginosa</i>	Agar Mc Conkey, Agar Mueller-Hinton	Manuales: oxidasa, acetamida, King A, King B. Automatizadas: tarjetas de identificación, Maltitof
<i>B. cepacia</i> *	Agar Mc Conkey, Agar Mueller-Hinton	Automatizadas: tarjetas de identificación, Maltitof
<i>S. maltophilia</i> *	Agar Mc Conkey, Agar Mueller-Hinton	Manuales: DNAsa, Esculina. Automatizadas: tarjetas de identificación, Maltitof

* Requieren confirmación del laboratorio de referencia.

ANEXO 5
PRECAUCIONES DE BIOSEGURIDAD

➤ **TOMA DE MUESTRAS**

- En el procedimiento de toma de muestra, el personal capacitado deberá utilizar equipo de protección personal (EPP): guantes de látex, tapabocas N95, guardapolvos.
- El lavado de manos se realizará antes de atender al paciente, post retiro de guantes y post retiro de mascarilla o tapaboca.
- Las superficies de trabajo y los equipos utilizados deben limpiarse con hipoclorito de sodio o alcohol al 70%.

➤ **PROCESAMIENTO DE MUESTRAS**

- En el procesamiento de las muestras en el laboratorio de bacteriología, el personal capacitado deberá utilizar equipo de protección personal (EPP): guantes de látex, tapabocas N95, guardapolvos.
- Procesar las muestras en cabina de bioseguridad tipo 2A.
- Evitar formación de aerosoles al sembrar las muestras.
- Los desechos patológicos se deben descartar en bolsas rojas o blancas de residuos patológicos. Los desechos comunes en bolsas negras de residuos. Las jeringas y corto punzantes en Descartex®.

ANEXO 6**ANTIBIÓTICOS EN TRATAMIENTO PARA MICOBACTERIA NO TUBERCULOSIS**

Fármaco	Dosis	Efectos adversos
Amikacina	Dosis EV 30 mg//dosis una vez al día Dosis máxima 1.500 mg/día Dosis nebulizada 250-500 mg una o dos veces al día (según tolerancia)	Alteración vestibular/auditiva, nefrotoxicidad
Azitromicina	Dosis oral 10-12 mg/kg/día (dosis máxima 500 mg)	Alteración de pruebas hepáticas, vómitos, diarrea, aumento del riesgo de arritmias
Claritromicina	Dosis oral: 7.5 mg/kg/dosis (dosis máxima 500 mg 2v/día)	Alteración de pruebas hepáticas
Clofazimina	Dosis oral: 1-2 mg/kg/dosis una vez al día Dosis adulta: 50 – 100 mg 1 vez al día (según tolerancia)	Ictiosis, coloración negro-parduzca de piel, escleras y retina
Etambutol	Dosis oral: 15 mg/kg/dosis una vez al día (dosis máxima 1200 mg/día)	Neuritis óptica
Imipenem	Dosis EV: 15-20 mg/kg/dosis 2 v/día (dosis máxima 1.000 mg 2 v/día)	Alteración de pruebas hepáticas, trombocitopenia, anemia, leucopenia
Linezolid	Dosis EV: dosis infantil: Menor 12 años: 10 mg/kg/dosis 3 v/día Mayor 12 años: 10 mg/kg/dosis 2 v/día (dosis máxima infantil 600 mg) Dosis adulto: 600 mg 1 ó 2 veces/día	Neuropatía periférica, anemia, trombocitopenia
Moxifloxacino	Dosis oral: 7.5-10 mg/kg/día (dosis máxima 400 mg 1 vez al día)	Vómitos, diarrea y tendinitis
Minociclina	Dosis oral: 2 mg/kg/dosis una vez al día (dosis máxima 200 mg/día)	Vértigos y fotosensibilidad
Rifampicina	Dosis oral: 10 mg/kg/dosis una vez al día Dosis máxima: 450 mg una vez al día si menos de 50 kg de peso corporal 600 mg una vez al día en mayor de 50 kg de peso corporal	Alteración de pruebas hepáticas y trombocitopenia

Rifabutina	Dosis oral: 5-10 mg/kg/dosis una vez al día (dosis máxima 300 mg)	Alteración de pruebas hepáticas, leucopenia y uveítis
Estreptomicina	Dosis intramuscular-endovenoso, diario dosis máxima 1.000 mg Niños: 20-40 mg/kg/dosis Adultos: 15 mg/kg/dosis	Alteración vestibular/auditiva, nefrotoxicidad

ANEXO 7
ANTIBIÓTICOS INHALADOS

Antibióticos	Indicación	Dosis	Tiempo de administración	Sistema de inhalación
Colistimetato, polvo seco para inhalación. <i>*No disponible en Py.</i>	Infección crónica por <i>P. aeruginosa</i> en pacientes con FQ ≥ 6 años.	1.600.000 U, 2 veces al día, tratamiento continuo.	1-2 minutos	Turbospin®
Colistimetato, solución inhalada	Infección crónica por <i>P. pseudomona</i> en pacientes con FQ ≥ 6 años.	1.000.000-2.000.000 U, 2 veces al día, tratamiento continuo	Variable dependiendo del nebulizador.	Sistema de nebulización eFlow® rapid, PARI LC PLUS®
Tobramicina, solución para inhalación.	Infección crónica por <i>P. aeruginosa</i> en pacientes con FQ ≥ 6 años.	300 mg/ 5 ml, 2 veces al día, 28 días de tratamiento seguidos de 28 días de descanso	Variable dependiendo del nebulizador.	Sistema de nebulización eFlow® rapid, PARI LC PLUS®
Tobramicina, polvo inhalado. <i>*No disponible en Py.</i>	Infección crónica por <i>P. aeruginosa</i> en pacientes con FQ ≥ 6 años.	4 cápsulas (28 mg) cada 12 horas, 28 días de tratamiento seguidos de 28 días de descanso	6 min	Inhalador T-326
Amikacina. <i>*Solución inyectable</i>	Uso como parte de un régimen de combinación para MAC refractario e infección crónica <i>P. aeruginosa</i>	250 mg cada 12 horas.	Variable dependiendo del nebulizador.	Sistema de nebulización eFlow®, PARI LC

ANEXO 8**ANTIBIOTICOTERAPIA EN INFECCIÓN FRENTE A PSEUDOMONAS AERUGINOSA**

Bacterias	Antibióticos	Dosis Pediátrica	Dosis Adulto	Comentario	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Uno de los siguientes:				
	Piperacilina/Tazobactam	350 a 450 mg/kg/días cada 6 horas	4,5 g cada 6 horas	Máximo 16 g por día	
	Ceftazidima	150-200 mg/Kg/día cada 8 o 6 horas	2 g cada 6 a 8 horas	Máximo 8 g por día	
	Cefepime	150 mg/Kg /día cada 8 horas	2 g cada 8 horas	Máximo 6 g por día	
	Imipenem	60 - 100 mg/Kg/día cada 6 horas	0,5 a 1 g cada 6 horas	Máximo 4 g por día	
	Meropenem	120 mg/Kg/día cada 8 horas	2 g cada 8 horas	Máximo 6 g por día	
	MÁS				
	Ciprofloxacina	*Dosis oral: 40 mg/Kg/día cada 12 horas. *Dosis intravenosa: 30 mg/Kg/día cada 8 horas.	*Dosis oral: 750 mg cada 12 horas. *Dosis intravenosa: 400 mg cada 8 a 12 horas	Dosis máxima: *Dosis Oral: 2 g día en niños, 1,5 g en adultos. *Dosis intravenosa: 1,2g día.	
O					
Levofloxacina	Dosis oral o Intravenosa: *6 meses a 4 años: 16 a 20 mg/kg/día cada 12 horas. *5 a 16 años: 8 a 10 mg/kg/día cada 24 horas.	Dosis oral e intravenosa: 750 mg cada 24 horas			
O					
Tobramicina	10 mg/kg/día cada 24 horas	10 mg/kg/día cada 24 horas			
O					
Amikacina	15 a 30 mg/kg/día cada 24 horas.	30 a 35 mg/kg/día cada 24 horas			

	O			
	Colistina	2,5 a 5 mg/Kg/día cada 8 horas	2,5 a 5 mg/Kg/día cada 8 horas	Máximo 300 mg día

*Cystic fibrosis antibiotics-UpToDate 2020/ Sanford Guide 2022.

ANEXO 9
ESCALA DE BORG

0	Reposo
1	Muy, muy ligero
2	Muy ligero
3	Ligero
4	Algo pesado
5	Pesado
6	Más pesado
7	Muy pesado
8	Muy, muy pesado
9	Máximo
10	Extremo

ANEXO 10**ESPECIFICACIONES TECNICAS DE NEBULIZADORES****1) Nebulizador tipo e-flow**

- Conexión eléctrica: Fuente de alimentación
 - Entrada: 100 V a 240 V~, 50-60 Hz
 - Salida: 12 V
- Pilas 4 x 1,5 V Mignon (AA LR6/alcaldas)
- Pilas recargables 4 x 1,2 V Mignon. (AA recargables, mín. 2100 mAh)
- Peso del controller (con pilas) aprox. 300 g
- Dimensiones de la carcasa del controller Al 4,0 cm, Ø 11,6 cm.
- Peso del nebulizador aprox. 55 g
- Dimensiones nebulizador (An x Al x L) 5,0 cm x 6,3 cm x 14,5 cm
- Volumen de llenado mín. 2,0 ml
- Volumen de llenado máx. 6,0 ml
- MMADa (Mass Median Aerodynamic Diameter): 4,7 µm. Medición con Next Generation Pharmaceutical Impactor (NGI) a 23°C y a una humedad relativa del 50%. Flujo inspiratorio: 15 l/min.
- GSDa (Geometric Standard Deviation): 1,7
- Fracción respirable:
 - 5 µm: 53,8 %
 - < 2 µm: 4,7 %
 - 2 - 5 µm: 49,1 %
- Volumen de salida de aerosol: 0,67 g Medición con un simulador de respiración a 23°C y a una humedad relativa del 50%. Volumen corriente de 500 ml, frecuencia respiratoria de 15 ciclos/minuto, patrón respiratorio sinusoidal, relación de inhalación/exhalación 1:1 (en adultos, en niños puede haber diferencias).
- Aerosol Output Rate) 0,43 g/min
- Medición con Next Generation Pharmaceutical Impactor (NGI) a 23°C y a una humedad relativa del 50%. Flujo inspiratorio: 15 l/min.

Materiales:

empleados

- Nebulizador (incluye generador de aerosol): polipropileno, elastómeros termoplásticos, polioximetileno, caucho de silicona, acero inoxidable
- Boquilla: polipropileno, goma silicónica eFlow®*rapid* no tiene componentes de caucho natural (látex).

2) Nebulizador neumático o tipo JET

- Peso: 3 libras (1.36 kg).
- Dimensiones: 6.5x6.5x3.75 pulgadas.
- Requisitos eléctricos: 120 V, 60Hz, 1,5 A.
- Vataje de potencia: 80 W, en carga normal.
- Condiciones ambientales de funcionamiento: 10°C a 40°C.
- Longitud del cable eléctrico: 5 ft (152 cm)
- Condiciones de transporte/almacenamiento: temperatura ambiente -40°C a 70°C
- Humedad relativa: 10% a 95%
- Presión atmosférica: 500 hpa a 1060 hpa

XI. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Balbour-Lynn Ian. Editor. Clinical Guideline: Care of Children with Cystic Fibrosis. Royal Brompton Hospital. 9na ed 2023.
2. Guía de diagnóstico y tratamiento de pacientes con Fibrosis quística. Actualización. Arch Argent Pediatr 2021;119(1):S17-S35
3. Orientaciones técnicas para la atención integral de Fibrosis Quística. Grupo Técnico, Programa de Fibrosis Quística. Departamento Procesos Clínicos Integrados. Subsecretaría de Redes Asistenciales. 2da. Edición 2019. Ministerio de Salud. Chile
4. Bono-Neri F, Romano C, Isedeh A. Cystic fibrosis: advancing along the continuum. J Pediatr Health Care. 2018; 33(3):242-54. Doi: 10.1016/j.pedhc.2018.08.008.
5. Zhang S, Shrestha CL, Kopp BT. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) modulators have differential effects on cystic fibrosis macrophage function. Sci Rep. 2018; 8(1):17066. Doi: s41598-018-35151-7.
6. O'Grady K-AF, Cripps AW, Grimwood K. Paediatric and adult bronchiectasis: Vaccination in prevention and management. Respirology.2018. doi: 10.1111/resp.13446
7. GARCETE MANOTTI, Lidia. El desafío de la fibrosis quística en Paraguay: una visión del camino recorrido. Pediatr. (Asunción) [Online]. 2019, vol.46, n.1 [cited 2022-12-04], pp.3-5. Available from: <http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1683-98032019000100003&lng=en&nrm=iso>. ISSN 1683-9803. <https://doi.org/10.31698/ped.46012019001>.
8. Silva Filho LV, Castaños C, Ruíz HH. Cystic fibrosis in Latin America-Improving the awareness. J Cyst Fibros. 2016; 15(6):791-793
9. DOI: [10.1016/j.anpedi.2009.06.020](https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2009.06.020). Protocolo de diagnóstico y seguimiento de los pacientes con fibrosis quística.
10. J.R. Crossley, R.B. Elliott, P.A. Smith. Dried-blood spot screening for cystic fibrosis in newborn. Lancet, 1 (1979), pp. 472-474.
11. Lab Tests Online. Immunoreactive Trypsinogen (IRT). Disponible online en: <https://labtestsonline.org/tests/immunoreactive-trypsinogen-irt>.
12. <https://www.aeped.es/documentos/tratado-fibrosis-quistica>.
13. DOI: [10.1016/j.anpedi.2020.04.029](https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.04.029). Cribado neonatal de fibrosis quística: análisis y diferencias de los niveles de tripsina inmunorreactiva en recién nacidos con cribado positivo
14. ASCURRA, Marta; VALENZUELA, Adriana and ORTIZ PARANZA, Lourdes. Estrategias implementadas en Paraguay para la detección neonatal, diagnóstico y tratamiento de las personas con fibrosis quística. Rev. Salud pública Paraguay. [Online]. 2019, vol.9, n.1 [cited 2022-12-05], pp.81-86. http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2307-33492019000100081&lng=en&nrm=iso. ISSN 2307-3349. <https://doi.org/10.18004/rspp.2019.junio.81-86>.
15. <https://urlavega.com/blog/2019/04/23/el-test-genetico-preimplantacional-detecta-la-mutacion-de-la-fibrosis-quistica-en-los-embriones-y-evita-su-transmision>.
16. De Boeck K, Amaral MD. Progress in therapies for cystic fibrosis. Lancet Respir Med. 2016; 4(08): 662-74.
17. Marson FAL, Bertuzzo CS, Ribeiro JD. Classification of CFTR mutation classes. Lancet Respir Med. 2016; 4(08): e37-e38.
18. Scotet V, Dugueperoux I, Audrezet MP, Blayau M, Boisseau P, Journal H, et al. Prenatal diagnosis of cystic fibrosis: the 18-year experience of Brittany (western France). Prenat Diagn 2008; 28:197-202.
19. Salvatore F. Multidisciplinary and interdisciplinarity at work: the prenatal diagnosis. Editorial. Clin Chem Lab Med 2013; 51: 2209-10.

20. Maruotti GM, Frisso G, Calcagno G, Fortunato G, Castaldo G, Martinelli P, et al. Prenatal diagnosis of inherited diseases: the 20 years' experience of an Italian Regional Reference Centre. *Clin Chem Lab Med* 2013; 51:2011–7.
21. Castaldo G, Martinelli P, Massa C, Fuccio A, Grosso M, Ripa E, et al. Prenatal diagnosis of cystic fibrosis: a case of twin pregnancy diagnosis and a review of 5 years' experience [review]. *Clin Chim Acta* 2000; 298:121–33.
22. Tabor A, Alfirevic Z. Update on procedure-related risks for prenatal diagnosis techniques. *Fetal Diagn Ther* 2010; 27: 1–7.
23. Wine JJ. The genesis of cystic fibrosis lung disease. *J Clin Invest* 1999; 103:309.
24. Sanders DB, Hoffman LR, Emerson J, Gibson RL, Rosenfeld M, Redding GJ, et al. Return of FEV1 after pulmonary exacerbation in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2010; 45(2):127-34.
25. Smyth A, Elborn JS. Exacerbations in cystic fibrosis: 3--Management. *Thorax.* 2008; 63(2):180-4.
26. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2014 Annual Data Report. Bethesda, Maryland Available at: www.cff.org/2014-Annual-Data-Report/ (Accessed on May 01, 2016).
27. de Jong PA, Ottink MD, Robben SG, et al. Pulmonary disease assessment in cystic fibrosis: comparison of CT scoring systems and value of bronchial and arterial dimension measurements. *Radiology* 2004; 231:434.
28. Brody AS, Tiddens HA, Castile RG, et al. Computed tomography in the evaluation of cystic fibrosis lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:1246.
29. Shah RM, Sexauer W, Ostrum BJ, et al. High-resolution CT in the acute exacerbation of cystic fibrosis: evaluation of acute findings, reversibility of those findings, and clinical correlation. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 169:375.
30. de Jong PA, Nakano Y, Lequin MH, et al. Progressive damage on high resolution computed tomography despite stable lung function in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2004; 23:93.
31. Kuo W, Ciet P, Tiddens HA, et al. Monitoring cystic fibrosis lung disease by computed tomography. Radiation risk in perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189:1328.
32. 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 Control* 2003; 31:S1.
33. Beydon N, Davis SD, Lombardi E, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:1304.
34. Long FR, Williams RS, Castile RG. Structural airway abnormalities in infants and young children with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2004; 144:154.
35. Rosenfeld M, Allen J, Arets BH, et al. An official American Thoracic Society workshop report: optimal lung function tests for monitoring cystic fibrosis, bronchopulmonary dysplasia, and recurrent wheezing in children less than 6 years of age. *Ann Am Thorac Soc* 2013; 10:S1.
36. Konstan MW, Morgan WJ, Butler SM, et al. Risk factors for rate of decline in forced expiratory volume in one second in children and adolescents with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2007; 151:134.
37. Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B, et al. Cystic fibrosis adult care: consensus conference report. *Chest* 2004; 125:1S.
38. Boza C, M. L. ., Joel Melo T., Salesa Barja Y., Ethel Codner D., Patricio Gomolan G., Rubén Hernández M., Luis Astorga F., Hortensia Barrientos I., Rodrigo Bozzo H., Mauricio Calderón R., Jeanette Cáceres V., Eduardo Chávez C., Ilse Contreras E., María Teresita Henríquez Y., Oscar Fielbaum C., Leticia Jakubson S., Beatriz Jara H., Pablo Jorquera P., Ricardo Kogan A., Viviana Lezana S., Rodolfo Meyer P., Francisco Moraga M., Gustavo Moscoso G., María de los Ángeles Orellana F., Homero Puppo G., Ana Isabella Quintanilla A., Gabriela Repetto L., Lisset Slaibe C., Julio Soto B., Adriana Vega M., & Carolina Wong L. (2020). CONSENSO CHILENO PARA LA ATENCIÓN INTEGRAL DE NIÑOS Y ADULTOS CON FIBROSIS QUÍSTICA. *Neumología Pediátrica*, 15(4), 429–483.
39. Programa Ampliado de Inmunizaciones Paraguay/Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social 2023. <https://pai.mspbs.gov.py/esquema-de-vacunacion/>

40. Jain M, Thomson AH. Palivizumab, pneumococcal and influenza vaccination in cystic fibrosis. *J R Soc Med* 2009; 102 Suppl 1:23.
41. Malfroot A, Adam G, Ciofu O, et al. Immunisation in the current management of cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros* 2005; 4:77.
42. Cystic Fibrosis Foundation, Borowitz D, Robinson KA, et al. Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2009; 155:S73.
43. Centers for Disease Control and Prevention. Pneumococcal Vaccine Recommendations. 2019. Available at: <https://www2a.cdc.gov/vaccines/m/pneumo/pneumo.html> (Accessed on January 07, 2021).
44. Cystic Fibrosis Foundation: CF Foundation Strongly Supports COVID-19 Vaccine Recommendations for People Living With Cystic Fibrosis. Available at: <https://www.cff.org/News/News-Archive/2021/CF-Foundation-Strongly-Supports-COVID-19-Vaccine-Recommendations-for-People-Living-With-Cystic-Fibrosis/> (Accessed on June 07, 2021).
45. Cystic Fibrosis Foundation: What You Need to Know: COVID-19 Vaccine Allocation. Available at: <https://www.cff.org/Life-With-CF/Daily-Life/Germs-and-Staying-Healthy/CF-and-Coronavirus/What-You-Need-to-Know-COVID-19-Vaccine-Allocation/> (Accessed on June 07, 2021).
46. Weinberger M. Airway's reactivity in patients with CF. *Clin Rev Allergy Immunol* 2002; 23:77.
47. Levine H, Cohen-Cymbarkoh M, Klein N, et al. Reversible airway obstruction in cystic fibrosis: Common, but not associated with characteristics of asthma. *J Cyst Fibros* 2016; 15:652.
48. Dentice R, Elkins M. Timing of dornase alfa inhalation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 3:CD007923.
49. Lahiri T, Hempstead SE, Brady C, et al. Clinical Practice Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation for Preschoolers with Cystic Fibrosis. *Pediatrics* 2016; 137.
50. Suri R, Metcalfe C, Lees B, et al. Comparison of hypertonic saline and alternate-day or daily recombinant human deoxyribonuclease in children with cystic fibrosis: a randomized trial. *Lancet* 2001; 358:1316.
51. Suri R, Grieve R, Normand C, et al. Effects of hypertonic saline, alternate day and daily rhDNase on healthcare use, costs and outcomes in children with cystic fibrosis. *Thorax* 2002; 57:841.
52. De Boeck K, Haarman E, Hull J, et al. Inhaled dry powder mannitol in children with cystic fibrosis: A randomized efficacy and safety trial. *J Cyst Fibros* 2017; 16:380.
53. Flume PA, Amelina E, Daines CL, et al. Efficacy and safety of inhaled dry-powder mannitol in adults with cystic fibrosis: An international, randomized controlled study. *J Cyst Fibros* 2021; 20:1003.
54. Heijerman H, Westerman E, Conway S, Touw D, Döring G. Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: A European consensus. *Chron Respir Dis*. 2009; 6(2):99-107.
55. Lenney W, Edenborough F, Kho P, Kovarik JM. Lung deposition of inhaled tobramycin with eFlow rapid/LC plus jet nebulizer in healthy and cystic fibrosis subjects. *J Cyst Fibros*. 2011; 10(1):9-14.
56. Geller DE, Konstan MW, Smith J, Noonberg SB, Conrad C. Novel tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis subjects: pharmacokinetics and safety. *Pediatr Pulmonol*. 2007;42(4):307-13
57. Westerman EM, De Boer AH, Le Brun PP, Touw DJ, Roldan AC, Frijlink HW, et al. Dry powder inhalation of colistin in cystic fibrosis patients: a single dose pilot study. *J Cyst Fibros*. 2007; 6(4):284-92.
58. Cystic Fibrosis Trust. Antibiotic treatment for Cystic Fibrosis. Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Working Group. 3rd ed. London: Cystic Fibrosis Trust; 2009.
59. Barrió Gómez de Agüero MI, Martínez Carrasco MC, Antelo Landeira C. Tratamiento de la patología respiratoria. En: Girón Moreno RM, Salcedo Posadas A. Monografías Neumomadrid. Fibrosis Quística. Madrid: Ergon; 2005. p.155-73.
60. Treggiari MM, Rosenfeld M, Retsch Bogart GA, Gibson R, Ramsey B. Approach to eradication of initial *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2007; 42:751-6.
61. Hoiby N. Recent advances in the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections in cystic fibrosis. *BMC Med*. 2011; 9:32.

62. Gartner S, Cobos Barroso N. Pautas terapéuticas actuales. En: Cobos Barroso N. Monografía en Neumología. Fibrosis quística. Zaragoza: Neumología y Salud S.L.; 2008. p. 111-30.
63. Boza C, M. L. ., Joel Melo T., Salesa Barja Y., Ethel Codner D., Patricio Gomolan G., Rubén Hernández M., Luis Astorga F., Hortensia Barrientos I., Rodrigo Bozzo H., Mauricio Calderón R., Jeanette Cáceres V., Eduardo Chávez C., Ilse Contreras E., María Teresita Henríquez Y., Oscar Fielbaum C., Leticia Jakubson S., Beatriz Jara H., Pablo Jorquera P., Ricardo Kogan A., Viviana Lezana S., Rodolfo Meyer P., Francisco Moraga M., Gustavo Moscoso G., María de los Ángeles Orellana F., Homero Puppo G., Ana Isabella Quintanilla A., Gabriela Repetto L., Lisset Slaibe C., Julio Soto B., Adriana Vega M., & Carolina Wong L. (2020). CONSENSO CHILENO PARA LA ATENCIÓN INTEGRAL DE NIÑOS Y ADULTOS CON FIBROSIS QUÍSTICA. *Neumología Pediátrica*, 15(4), 429–483.
64. Comités Nacionales de Neumonología, Nutrición, Gastroenterología y Grupo de Trabajo de Kinesiología. Guía de diagnóstico y tratamiento de pacientes con fibrosis quística. Actualización. *Arch Argen Pediatr* 2021; 119(1):S17-S35
65. Chmiel JF, Aksamit TR, Chotirmall SH, Dasenbrook EC, Elborn JS, LiPuma JJ, et al. Antibiotic management of lung infections in cystic fibrosis: I. The microbiome, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, gram-negative bacteria, and multiple infections. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11 (7): 1120-9.
66. Dolce D, Neri S, Grisotto L, Campana S, Ravenni N, Miselli F, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* eradication in cystic fibrosis patients: A randomized multicenter study. *PLoS One* 2019; 14 (3).
67. Muhlebach MS, Beckett V, Popowitch E, Miller MB, Baines A, Mayer-Hamblett N, et al. Microbiological efficacy of early MRSA treatment in cystic fibrosis in a randomized controlled trial. *Thorax* 2017; 72 (4): 318-26.
68. Comités Nacionales de Neumonología, Nutrición, Gastroenterología y Grupo de Trabajo de Kinesiología. Guía de diagnóstico y tratamiento de pacientes con fibrosis quística. Actualización. *Arch Argen Pediatr* 2021; 119(1):S17-S35
69. Ratjen F, Munck A, Kho P, Angyalosi G. Treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: The ELITE trial.
70. García BA, Carden JL, Goodwin DL, Smith TA, Gaggar A, Leon K, et al. Implementation of a successful eradication protocol for *Burkholderia Cepacia* complex in cystic fibrosis patients. *BMC Pulm Med* 2018; 18 (1).
71. Amin R, Jahnke N, Waters V. Antibiotic treatment for *Stenotrophomonas maltophilia* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 3 (3): CD009249.
72. Swenson CE, Sadikot RT. *Achromobacter* respiratory infections. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12 (2): 252-8.
73. Martiniano SL, Davidson RM, Nick JA. Nontuberculous mycobacteria in cystic fibrosis: Updates and the path forward. *Pediatr Pulmonol* 2017; 52 (S48): S29-36.
74. Floto RA, Olivier KN, Saiman L, Daley CL, Herrmann JL, Nick JA, et al. US Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus recommendations for the management of non-tuberculous mycobacteria in individuals with cystic fibrosis. *Thorax* 2016; 71 (Suppl 1): i1-22.
75. Brandt C, Roehmel J, Rickerts V, Melichar V, Niemann N, Schwarz C. *Aspergillus* Bronchitis in Patients with Cystic Fibrosis. *Mycopathologia* 2018; 183 (1): 61-9.
76. Flume PA, Mogayzel PJ Jr, Robinson KA, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: pulmonary complications: hemoptysis and pneumothorax. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182:298.
77. Semasinghe Bandaralage SP, Tay G, Hay K, et al. Outcomes of artery embolisation for cystic fibrosis patients with haemoptysis: a 20-year experience at a major Australian tertiary centre. *Intern Med J* 2021; 51:1526.
78. Asner S, Waters V, Solomon M, et al. Role of respiratory viruses in pulmonary exacerbation in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2012; 11:433.
79. Gonzalez-Rosales N, Kasi AS, McCracken CE, et al. Impact of viral respiratory infections on pulmonary exacerbations in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2023; 58:871.
80. Bisgaard H, Pedersen SS, Nielsen KG, et al. Controlled trial of inhaled budesonide in patients with cystic fibrosis and chronic bronchopulmonary *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1190.
81. Nikolaizik WH, Schöni MH. Pilot study to assess the effect of inhaled corticosteroids on lung function in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1996; 128:271.

82. Van Haren EH, Lammers JW, Festen J, et al. The effects of the inhaled corticosteroid budesonide on lung function and bronchial hyperresponsiveness in adult patients with cystic fibrosis. *Respir Med* 1995; 89:209.
83. Lands LC, Milner R, Cantin AM, et al. High-dose ibuprofen in cystic fibrosis: Canadian safety and effectiveness trial. *J Pediatr* 2007; 151:249.
84. Ratjen F, Saiman L, Mayer-Hamblett N, et al. Effect of azithromycin on systemic markers of inflammation in patients with cystic fibrosis uninfected with *Pseudomonas aeruginosa*. *Chest* 2012; 142:1259.
85. Richard H Simon. Cystic fibrosis: Treatment with CFTR modulators. UpToDate 2022.
86. Middleton PG, Taylor-Cousar JL. Development of elexacaftor - tezacaftor - ivacaftor: Highly effective CFTR modulation for the majority of people with Cystic Fibrosis. *Expert Rev Respir Med* 2021; 15:723.
87. Rowe SM, Daines C, Ringshausen FC, et al. Tezacaftor-Ivacaftor in Residual-Function Heterozygotes with Cystic Fibrosis. *N Engl J Med* 2017; 377:2024.
88. Clinical and Functional Translation of CFTR (CFTR2). Available at: <https://cftr2.org/> (Accessed on August 02, 2022).
89. Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med* 2019; 381:1809.
90. McColley SA, Konstan MW, Ramsey BW, et al. Lumacaftor/Ivacaftor reduces pulmonary exacerbations in patients irrespective of initial changes in FEV1. *J Cyst Fibros* 2019; 18:94. Nichols DP, Paynter AC, Heltshe SL, et al. Clinical Effectiveness of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in People with Cystic Fibrosis: A Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; 205:529.
91. Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, et al. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2019; 394:1940.
92. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, et al. Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med* 2015; 373:220. 9. Flume PA, Liou TG, Borowitz DS, et al. Ivacaftor in subjects with cystic fibrosis who are homozygous for the F508del-CFTR mutation. *Chest* 2012; 142:718.
93. US Food and Drug Administration. Highlights of prescribing information for Trikafta, 10/20 21. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/212273s0081 bl.pdf (Accessed on October 05, 2021).
94. Durmowicz AG, Lim R, Rogers H, et al. The U.S. Food and Drug Administration's Experience with Ivacaftor in Cystic Fibrosis. Establishing Efficacy Using In Vitro Data in Lieu of a Clinical Trial. *Ann Am Thorac Soc* 2018; 15:1.
95. O'Shea KM, O'Carroll OM, Carroll C, et al. Efficacy of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis and advanced lung disease. *Eur Respir J* 2021; 57.
96. Garcia B, Flume PA. Pulmonary Complications of Cystic Fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2019; 40:804.
97. Noppen M, Dhondt E, Mahler T, et al. Successful management of recurrent pneumothorax in cystic fibrosis by localized apical thoracoscopic talc poudrage. *Chest* 1994; 106:262.
98. Flume PA, Yankaskas JR, Ebeling M, et al. Massive hemoptysis in cystic fibrosis. *Chest* 2005; 128:729.
99. Martin LN, Higgins L, Mohabir P, et al. Bronchial Artery Embolization for Hemoptysis in Cystic Fibrosis Patients: A 17-Year Review. *J Vasc Interv Radiol* 2020; 31:331.
100. Al-Samkari H, Shin K, Cardoni L, et al. Antifibrinolytic Agents for Hemoptysis Management in Adults With Cystic Fibrosis. *Chest* 2019; 155:1226.
101. Ramos KJ, Smith PJ, McKone EF, et al. Lung transplant referral for individuals with cystic fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation consensus guidelines. *J Cyst Fibros* 2019; 18:321.
102. Curtis HJ, Bourke SJ, Dark JH, Corris PA. Lung transplantation outcome in cystic fibrosis patients with previous pneumothorax. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24:865.
103. Weill D, Benden C, Corris PA, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014-an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2015; 34:1.

104. Hayes D Jr, Tobias JD, Mansour HM, et al. Pulmonary hypertension in cystic fibrosis with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190:898.
105. Gaffney K, Gibbons D, Keogh B, FitzGerald MX. Amyloidosis complicates cystic fibrosis. *Thorax*. 1993; 48:949–50.
106. Mc Laughlin AM, Crotty TB, Egan JJ, Watson AJ, Gallagher CG. Amyloidosis in cystic fibrosis: A case series. *J Cyst Fibros*. 2006; 5:59– 61.
107. Newton TJ. Respiratory care of the hospitalized patient with cystic fibrosis. *Respir Care* 2009; 54 (6): 769-75.
108. 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 (S1).
109. Cáceres Guido P, Pérez M, Halac A, Ferrari M, Ibarra M, Licciardone N, et al. Population pharmacokinetics of amikacin in patients with pediatric cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology* 2019; 54 (11): 1801-10.
110. Pettit RS, Peters SJ, McDade EJ, Kreinlein K, Patel R, Epps K, et al. Vancomycin dosing and monitoring in the treatment of cystic fibrosis: Results of a national practice survey. *J Pediatric Pharmacol Ther* 2017; 22 (6): 406-11.
111. Rogers D, Doull IJM. Physiological principles of airway clearance techniques used in the physiotherapy management of cystic fibrosis. *Curr Paediatr* 2005; 15 (3): 233-8.
112. Button BM, Wilson C, Dentice R, Cox NS, Middleton A, Tannenbaum E, et al. Physiotherapy for cystic fibrosis in Australia and New Zealand: A clinical practice guideline. *Respirology* 2016; 21 (4): 656-67.
113. Nicolais CJ, Bernstein R, Saez-Flores E, McLean KA, Riekert KA, Quittner AL. Identifying Factors that Facilitate Treatment Adherence in Cystic Fibrosis: Qualitative Analyses of Interviews with Parents and Adolescents. *J Clin Psychol Med Settings* 2019; 26 (4): 530-40.
114. Schneiderman JE, Wilkes DL, Atenafu EG, Nguyen T, Wells GD, Alarie N, et al. Longitudinal relationship between physical activity and lung health in patients with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2014; 43 (3): 817-23.
115. Wilson LM, Morrison L, Robinson KA. Airway clearance techniques for cystic fibrosis: An overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 1 (1): CD011231.
116. Van Der Schans CP. Conventional chest physical therapy for obstructive lung disease. *Respir Care* 2007; 52 (9): 1198-206.
117. Puppo H, Hidalgo G. Chest Physiotherapy. En: Bertrand P, Sánchez I, editores. *Pediatric Respiratory Diseases: A Comprehensive Textbook*. Santiago, Chile: Springer Nature Switzerland AG 2020; 2020.
118. Muñoz G, De Gracia J, Buxó M, Alvarez A, Vendrell M. Long-term benefits of airway clearance in bronchiectasis: A randomised placebo controlled trial. *Eur Respir J* 2018; 51 (1).
119. Ward N, Stiller K, Holland AE. Exercise as a therapeutic intervention for people with cystic fibrosis. *Expert Rev Respir Med* 2019; 13 (5): 449-58.
120. https://www.neumologiapediatrica.cl/wp-content/uploads/2017/07/guias_rehabilitacion.pdf
121. Szeinberg A, Marcotte JE, Roizin H, Mindorff C, England S, Tabachnik E, et al. Normal values of maximal inspiratory and expiratory pressures with a portable apparatus in children, adolescents, and young adults. *Pediatr Pulmonol* 1987; 3 (4): 255-8.
122. Gatica D, Puppo H, Villarroel G, Martín IS, Lagos R, Montecino JJ, et al. Valores de referencia del test de marcha de seis minutos en niños sanos. *Rev Med Chile* 2012; 140 (8): 1014-21.
123. Boza C, M. L., Joel Melo T., Salesa Barja Y., Ethel Codner D., Patricio Gomolan G., Rubén Hernández M., Luis Astorga F., Hortensia Barrientos I., Rodrigo Bozzo H., Mauricio Calderón R., Jeanette Cáceres V., Eduardo Chávez C., Ilse Contreras E., María Teresita Henríquez Y., Oscar Fielbaum C., Leticia Jakubson S., Beatriz Jara H., Pablo Jorquera P., Ricardo Kogan A., Viviana Lezana S., Rodolfo Meyer P., Francisco Moraga M., Gustavo Moscoso G., María de los Ángeles Orellana F., Homero Puppo G., Ana Isabella Quintanilla A., Gabriela Repetto L., Lisset Slaibe C., Julio Soto B., Adriana Vega M., & Carolina Wong L. (2020). CONSENSO CHILENO PARA LA ATENCIÓN INTEGRAL DE NIÑOS Y ADULTOS CON FIBROSIS QUÍSTICA. *Neumología Pediátrica*, 15(4), 429–483.

124. Comités Nacionales de Neumonología, Nutrición, Gastroenterología y Grupo de Trabajo de Kinesiología. Guía de diagnóstico y tratamiento de pacientes con fibrosis quística. Actualización. Arch Argen Pediatr 2021; 119(1):S17-S35.
125. Ramos KJ, Smith PJ, McKone EF, Pilewski JM, Lucy A, Hempstead SE, et al. Lung transplant referral for individuals with cystic fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation consensus guidelines. J Cyst Fibros 2019; 18 (3): 321-33.
126. Melo J, Barvo C, Monforte V, Román A. Consideraciones en la derivación y selección de candidatos a trasplante pulmonar. Rev ChilEnferm Respir 2017; 33 (1).
127. AL, Buu A, Messer MA, Modi AC, And Waltrous M. Development and validation of the Cystic Fibrosis Questionnaire in the United States: a health-related quality of life measure for cystic fibrosis. Chest. 2005; 128(4):2347-54.
128. <https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-articulo-calprotectina-fecal-marcador-eficaz-diferenciacion-S0210570516300486>.
129. Feranchack A. Ion Channels in digestive disease health and disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2003; 37(3):230-41.
130. Bodewes F. et al. Towards a Standardized Classification of the Hepatobiliary Manifestations in Cystic Fibrosis (CFHBI): A Joint ESPGHAN/NASPGHAN Position Paper. JPGN 2024; 78: 153-165.
131. Werlin SL, Benuri-Silbiger I, Kerem E, Adler SN, Goldin E, Zimmerman J, et al. Evidence of intestinal inflammation in patients with cystic fibrosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010; 51(3):304-8.
132. <https://svfh.es/wp-content/uploads/2020/11/MODULO-12.-Actualización-en-el-tratamiento-de-la-fibrosis-quistica.pdf>.
133. Hallberg K, Fändriks L, Strandvik B. Duodenogastric bile reflux is common in cystic fibrosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2004; 38(3):312-6.
134. <http://www.revistagastroenterologiamexico.org/es-diagnostico-tratamiento-enfermedad-por-reflujo-articulo-S0375090616300350>
135. P.O. Katz, L.B. Gerson, M.F. Vela .Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol. 108 (2013), pp. 308-312. <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2012.444>.
136. H.S. Kwon, J.M. Jung, Y.-J. Lim, S.-H. Nam, G. Lim, M.L. Chung. Impact of meconium obstruction-related risk factors on surgical intervention in very low birth weight infants. Neonatal Med., 22 (2015), pp. 84-91
137. S. Emil, T. Nguyen, J. Sills, G. Padilla. Meconium obstruction in extremely low-birth-weight neonates: Guidelines for diagnosis and management. J Pediatr Surg., 39 (2004), pp. 731-737
138. V.F. Paradiso, V. Briganti, L. Oriolo, R. Coletta, A. Calisti. Meconium obstruction in absence of cystic fibrosis in low birth weight infants: An emerging challenge from increasing survival. Ital J Pediatr., 37 (2011), pp. 55 <http://dx.doi.org/10.1186/1824-7288-37-55>.
139. T. Shinohara, M. Tsuda, N. Koyama. Management of meconium-related ileus in very low-birth weight infants. Pediatr Int., 49 (2007),pp. 641-644.
140. N. Haiden, B. Jilma, B. Gerhold, K. Klebermass, A.R. Prusa, S. Kuhle, et al. Small volume enemas do not accelerate meconium evacuation in very low birth weight infants. J Pediatr Gastroenterol Nutr., 44 (2007), pp. 270-273
141. Interventions for treating distal intestinal obstruction syndrome (DIOS) in cystic fibrosis. Version published: 22 December 2021. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012798>.
142. Colombo C, Ellemunter H, Houwen R, Munck A, Taylor C, Wilschanski M; ECFS. Guidelines for the diagnosis and management of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis patients. J Cyst Fibros. 2011; 10 Suppl 2:S24-8.
143. Pomerantz B, Anupindi S, Wales PW, Doody DP, Masiakos PT. Radiographic reduction of intussusception in patients with cystic fibrosis. Pediatr Surg Int. 2007; 23(8):763-5
144. Lardenoye SW, Puylaert JB, Smit MJ, Holscher HC. Appendix in children with cystic fibrosis: US features. Radiology. 2004; 232(1):187.

145. M.T. Bakowski, P. Prescott .Patterns of use of pancreatic enzyme supplements in fibrosing colonopathy: implications for pathogenesis- .Pharmacoepidemiol Drug Saf., 6 (1997), pp. 347-358.
146. C.J. Taylor. Fibrosing colonopathy unrelated to pancreatic enzyme supplementation .J Pediatr Gastroenterol Nutr., 35 (2002), pp. 268-269. Yamada A, Komaki Y, Komaki F, Micic D, Zullo S, Sakuraba A. Risk of gastrointestinal cancers in patients with cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2018 Jun; 19(6):758-767. Doi: 10.1016/S1470-2045(18)30188-8. Epub 2018 Apr 26. PMID: 29706374.
147. Durie PR, Forstner GG. Pathophysiology of the exocrine pancreas in cystic fibrosis. *J R Soc Med.* 1989; 8(Suppl 16):2-10.
148. Gaskin KJ. Cystic fibrosis En: Kleinman RE, Goulet OJ, Mieli-Vergani G, Sanderson IR, Sherman PH, Schneider BI, eds. *Walker's Pediatric Gastrointestinal Disease.* Sheltie People's Medical Publishing House; 2008. p. 1227-39.
149. Littlewood JM, Wolfe SP, Conway SP. Diagnosis and treatment of intestinal malabsorption in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2006; 41(1):35-49.
150. Wenk KS, Higgins KB, Greer KE. Cystic fibrosis presenting with dermatitis. *Arch Dermatol.* 2010; 146(2):171-4.
151. Sokol RJ, Reardon MC, Accurso FJ, Stall C, Narkewicz M, Abman SH, et al. Fat-soluble-vitamin status during the first year of life in infants with cystic fibrosis identified by screening of newborns. *Am J Clin Nutr.* 1989; 50(5):1064-71.
152. Walkowiak J, Nousia-Arvanitakis S, Henker J, Stern M, Sinaasappel M, Dodge JA. Indirect pancreatic function tests in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005; 40(2):107-14.
153. Borowitz D, Baker SS, Duffy L, Baker RD, Fitzpatrick L, Gyamfi J, et al. Use of fecal elastase-1 to classify pancreatic status in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2004; 145(3):322-6.
154. <https://www.redalyc.org/journal/1993/199365992008/html>. La insuficiencia pancreática exocrina: estado actual de su conocimiento entre los profesionales de Argentina. *Acta Gastroenterológica Latinoamericana*, vol. 50, núm. 4, pp. 431-438, 2020.
155. Garcete Mañotti L, Cázares Mendez JM, Ortiz Parana L, Rodríguez González L, Wagener M. Tratamiento de reposición enzimática en la insuficiencia pancreática exocrina asociada a la fibrosis quística. Grupo de trabajo de Fibrosis Quística de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (LASPHGAN). *An. Fac. Cienc. Méd. (Asunción)*, Diciembre 2022; 55(3): 76-85.
156. Schwarzenberg SJ, Hempstead SE, McDonald CM, ET. Al. Enteral tube feeding for individuals with cystic fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation evidence-informed guidelines. *Journal of Cystic Fibrosis* 2016; 15: 724 -735.
157. Borowitz D, Durie PR, Clarke LL, Werlin SL, Taylor CJ, Semler J, et al. Gastrointestinal outcomes and confounders in cystic fibrosis. *JPediatr Gastroenterol Nutr.* 2005; 41(3):273-85.
158. Wouthuyzen-Bakker M, Bodewes FA, Verkade HJ. Persistent fat malabsorption in cystic fibrosis; lessons from patients and mice. *J Cyst Fibros.* 2011; 10(3):150-8
159. Cystic Fibrosis Foundation, Borowitz D, Robinson KA , Rosenfeld M, Davis SD, Sabadosa KA, et al. Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2009; 155(6 Suppl): S73-93
160. Turck D, Braegger CP, Colombo C, Declercq D, Morton A, Pancheva R, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr.* 2016; 35(3): 557-77.
161. Carr SB, McBratney J. The role of vitamins in cystic fibrosis. *J R Soc Med.* 2000; 93 Suppl 38:14-9.
162. Oliveira G, Oliveira C. Nutrición, fibrosis quística y aparato digestivo. *Nutr Hosp.* 2008; 23(Suppl 2): 71-86.
163. Palaniappan SK, Than N, Thein A, van Mourik I. Interventions for preventing and managing advanced liver disease in cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 3. Art. No.: CD012056. DOI: 10.1002/14651858.CD012056.pub3.
164. Lamireau T, Monnereau S, Martin S, Marcotte JE, Winnock M, Alvarez F. Epidemiology of liver disease in cystic fibrosis: a longitudinal study. *J Hepatol.* 2004; 41(6):920-5.
165. Ledder O, Haller W, Couper RT, Lewindon P, Oliver M. Cystic fibrosis: an update for clinicians. Part 2: hepatobiliary and pancreatic manifestations. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2014; 29(12):1954-62.

166. Cheng JW, Zhu L, GU MJ, Song ZM. Meta-analysis of propranolol effects on gastrointestinal haemorrhage in cirrhotic patients. *World Journal of Gastroenterology* 2003; 9(8):1836-9.
167. Brigman C, Feranchak A. Liver involvement in cystic fibrosis. *Current Treatment Options in Gastroenterology* 2006; 9(6):484-96.
168. Debray D, Kelly D, Houwen R, Strandvik B, Colombo C. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis- associated liver disease. *Journal of Cystic Fibrosis* 2011; 10 Suppl 2:S29-S36. [DOI: [10.1016/S1569-1993\(11\)60006-4](https://doi.org/10.1016/S1569-1993(11)60006-4)].
169. Milkiewicz P, Skiba G, Kelly D, Weller P, Bonser R, Gur U, et al. Transplantation for cystic fibrosis: outcome following early liver transplantation. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2012; 17(2):208-13.
170. Williams SG, Evanson JE, Barrett N, Hodson ME, Boulton JE, Westaby D. An ultrasound scoring system for the diagnosis of liver disease in cystic fibrosis. *J Hepatol.* 1995; 22(5):513-21.
171. Cheng K, Ashby D, Smyth RL. Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 9. Art. No.: CD000222. DOI: 10.1002/14651858.CD000222.pub4.
172. <http://hdl.handle.net/10017/51029>. Estudio de la eficacia del tratamiento a largo plazo con Ácido Docosahexanóico (DHA) sobre la inflamación pulmonar, sistémica e intestinal en pacientes con fibrosis quística.
173. O'Riordan SMP, Dattani MT, Hindmarsh PC. Cystic Fibrosis-Related Diabetes in childhood. *Horm Res Paediatr.* 2010; 73(1):15-24.
174. Godbout A, Hammana I, Potvin S, Mainville D, Rakel A, Berthiaume Y, et al. No relationship between mean plasma glucose and glycated haemoglobin in patients with cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes Metab.* 2008; 34(6 Pt 1):568-73.
175. Schiaffini R, Brufani C, Russo B, Fintini D, Migliaccio A, Pecorelli L et al. Abnormal glucose tolerance in children with cystic fibrosis: the predictive role of continuous glucose monitoring system. *Eur J Endocrinol.* 2010; 162(4):705-10.
176. O'Riordan SM, Robinson PD, Donaghue KC, Moran A. Management of cystic fibrosis related diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes.* 2009; 10 (Suppl 12):43-50.
177. Moran A, Brunzell C, Cohen RC, Katz M, Marshall BC, Onady G, et al. Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes. A position statement of American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. *Diabetes Care.* 2010; 33(12):2697-708
178. Nathan BM, Laguna T, Moran A. Recent trends in cystic fibrosis-related diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2010; 17(4):335-41.
179. Ionescu AA, Mickleborough TD, Bolton CE, Lindley MR, Nixon LS, Dunseath G, et al. The systemic inflammatory response to exercise in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2006; 5(2):105-12
180. Krysa J, Steger A. Pancreas and cystic fibrosis: the implications of increased survival in cystic fibrosis. *Pancreatology.* 2007; 7(5- 6):447-50.
181. Wilkes DL, Schneiderman JE, Nguyen T, Heale L, Moola F, Ratjen F, et al. Exercise and physical activity in children with cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev.* 2009; 10(3):105-9.
182. Yung MW, Gould J, Upton GJ. Nasal polyposis in children with cystic fibrosis: a longterm follow-up study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002; 111:1081.
183. Ramsey B, Richardson MA. Impact of sinusitis in cystic fibrosis. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90:547.
184. Wang X, Moylan B, Leopold DA, et al. Mutation in the gene responsible for cystic fibrosis and predisposition to chronic rhinosinusitis in the general population. *JAMA* 2000; 284:1814.
185. Dodge JA. Male fertility in cystic fibrosis. *Lancet* 1995; 346:587.
186. Chillón M, Casals T, Mercier B, et al. Mutations in the cystic fibrosis gene in patients with congenital absence of the vas deferens. *N Engl J Med* 1995; 332:1475.
187. Brugman SM, Taussig LM. The reproductive system. In: *Cystic Fibrosis*, Taussig LM (Ed), Thieme-Stratton, New York 1984. p.232.
188. Gilljam M, Antoniou M, Shin J, et al. Pregnancy in cystic fibrosis. Fetal and maternal outcome. *Chest* 2000; 118:85.

189. Esan OB, Schlüter DK, Phillips R, et al. Pregnancy rates and outcomes in women with cystic fibrosis in the UK: comparisons with the general population before and after the introduction of disease-modifying treatment, 2003-17. *BJOG* 2022; 129:743.
190. O'Connor KE, Goodwin DL, NeSmith A, et al. Elexacafator/tezacaftor/ivacaftor resolves subfertility in females with CF: A two center case series. *J Cyst Fibros* 2021; 20:399.
191. Collins B, Fortner C, Cotey A, et al. Drug exposure to infants born to mothers taking Elexacaftor, Tezacaftor, and Ivacaftor. *J Cyst Fibros* 2022; 21:725.
192. Grey V, Atkinson S, Drury D, et al. Prevalence of low bone mass and deficiencies of vitamins D and K in pediatric patients with cystic fibrosis from 3 Canadian centers. *Pediatrics* 2008; 122:1014.
193. Aris RM, Merkel PA, Bachrach LK, et al. Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:1888.
194. Merkel PA. Rheumatic disease and cystic fibrosis. *Arthritis Rheum* 1999; 42:1563.
195. Takemoto CM. Venous thromboembolism in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2012; 47:105.
196. Raffini LJ, Raybagkar D, Blumenstein MS, et al. Cystic fibrosis as a risk factor for recurrent venous thrombosis at a pediatric tertiary care hospital. *J Pediatr* 2006; 148:659.
197. Von Drygalski A, Biller J. Anemia in cystic fibrosis: incidence, mechanisms, and association with pulmonary function and vitamin deficiency. *Nutr Clin Pract* 2008; 23:557.
198. Uijterschout L, Nuijsink M, Hendriks D, et al. Iron deficiency occurs frequently in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2014; 49:458.
199. Shen Y, Tang X, Liu J, et al. Pseudo-Bartter syndrome in Chinese children with cystic fibrosis: Clinical features and genotypic findings. *Pediatr Pulmonol* 2020; 55:3021.
200. Scurati-Manzoni E, Fossali EF, Agostoni C, et al. Electrolyte abnormalities in cystic fibrosis: systematic review of the literature. *Pediatr Nephrol* 2014; 29:1015.
201. Ghimire S, Yerneni H, Oyadomari TA, Sedlacek M. Metabolic Alkalosis and Cystic Fibrosis: A Case Report. *Ann Intern Med* 2020; 173:315.
202. Hoppe B, von Unruh GE, Blank G, et al. Absorptive hyperoxaluria leads to an increased risk for urolithiasis or nephrocalcinosis in cystic fibrosis. *Am J Kidney Dis* 2005; 46:440.
203. Özçelik U, Beşbaş N, Göçmen A, et al. Hypercalciuria and nephrocalcinosis in cystic fibrosis patients. *Turk J Pediatr* 2004; 46:22.
204. Katz SM, Krueger LJ, Falkner B. Microscopic nephrocalcinosis in cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1988; 319:263.
205. Gibney EM, Goldfarb DS. The association of nephrolithiasis with cystic fibrosis. *Am J Kidney Dis* 2003; 42:1.
206. Weibel L, Spinaz R. Images in clinical medicine. Aquagenic wrinkling of palms in cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2012; 366:e32.
207. Alexopoulos A, Chouliaras G, Kakourou T, et al. Aquagenic wrinkling of the palms after brief immersion to water test as a screening tool for cystic fibrosis diagnosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021; 35:1717.
208. Schechfer MS, Gutiérrez HH. Improving the quality of care for patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Pediatr*. 2010; 22(3):296-301.
209. McKay KO, Cooper PJ, van Asperen PP. Segregation of children with CF diagnosed via newborn screening and acquisition of *Pseudomonas aeruginosa*. *J Cyst Fibros*. 2009; 8 (6):400-4.
210. Eakin MN, Bilderback A, Boyle MP, Mogayzel PJ, Riekert KA. Longitudinal association between medication adherence and lunghealth in people with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2011; 10(4):258-64.
211. Masterson TL, Wildman BG, Newberry BH, Omlor GJ. Impact of age and gender on adherence to infection control guidelines and medical regimens in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2010 Oct 21.
212. McLeod C, Wood J, Tong A, et al. The measurement properties of tests, and tools used in cystic fibrosis studies: a systematic review. *Eur Respir Rev* 2021; 30: 200354 [DOI: 10.1183/16000617.0354-2020].
213. Quittner AL, Buu A, Messer MA, Modi AC, And Waltrous M. Development and validation of the Cystic Fibrosis Questionnaire in the United States: a health-related quality of life measure for cystic fibrosis. *Chest*. 2005; 128(4):2347-5.

214. Olaguíbel Rivera, J.M., Álvarez Puebla, M.J., Vela Vizcaino, C y cols. Calidad de la espirometría en preescolares. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 2014; 37(1), 81-89.
215. Szczesniak R, Heltshe SL, Stanojevic S, et al. Use of FEV1 in cystic fibrosis epidemiologic studies and clinical trials: a statistical perspective for the clinical researcher. *J Cyst Fibros* 2017; 16: 318–326.
216. Stanojevic S, Quanjer P, Miller MR, et al. The Global Lung Function Initiative: dispelling some myths of lung function test interpretation. *Breathe* 2013; 9: 462–474.
217. Pizarro G., M. E., & Ratjen, F. (2021). ÍNDICE DE ACLARAMIENTO PULMONAR EN PEDIATRÍA. *Neumología Pediátrica*, 11(1), 49–52. <https://doi.org/10.51451/np.v11i1.320>.
218. Subbarao P, Milla C, Aurora P Y COLS. Multiple-Breath Washout as a Lung Function Test in Cystic Fibrosis. A Cystic Fibrosis Foundation Workshop Report. *Ann Am Thorac Soc*. 2015 Jun; 12(6):932-9.
219. Robinson PD, Latzin P, Verbanck S y cols. Consensus statement for inert gas washout measurement using multiple- and single- breath tests. *Eur Respir J*. 2013 Mar; 41(3):507-22.
220. Foong RE, Harper AJ, Skoric B, y cols. The clinical utility of lung clearance index in early cystic fibrosis lung disease is not impacted by the number of multiple-breath washout trials. *ERJ Open Res* 2018; 4: 00094-2017.
221. Chaya S, Zar HJ, Gray DM. Lung Function in Preschool Children in Low and Middle Income Countries: An Under-Represented Potential Tool to Strengthen Child Health. *Front Pediatr*. 2022 Jun 6;10:908607.
222. Horváth I, Barnes PJ, Loukides S y cols. A European Respiratory Society technical standard: exhaled biomarkers in lung disease. *Eur Respir J*. (2017) 49:4.
223. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC y cols. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med*. (2011) 184:602–15.
224. Barnes PJ, Dweik RA, Gelb AF y cols. Exhaled nitric oxide in pulmonary diseases: A comprehensive review. *Chest*. 2010; 138(3):682- 92. Doi: 10.1378/chest.09-2090.
225. Keen C, Gustafsson P, Lindblad A, Wennergren G, Olin AC. Low levels of exhaled nitric oxide are associated with impaired lung function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2010; 45(3):241-8.
226. Ho L, Innes J, Greening A. Exhaled nitric oxide is not elevated in the inflammatory airways diseases of cystic fibrosis and bronchiectasis. *Eur Respir J* 1998; 12(6):1290–4.
227. Graseman H, Gonska T, Avolio J y cols. Effect of ivacaftor therapy on exhaled nitric oxide in patients with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis* 14 (2015) 727–732.
228. Kotha K, Szczesniak RD, Naren AP y cols. Concentration of fractional excretion of nitric oxide (FENO): A potential airway biomarker of restored CFTR function. *J Cyst Fibros*. 2015 Nov; 14(6):733-40.
229. Van Straten M, Brody AS, Ernst C y cols. Guidance for computed tomography (CT) imaging of the lungs for patients with cystic fibrosis (CF) in research studies. *J Cyst Fibros*. 2020 Mar; 19(2):176-183. doi: 10.1016/j.jcf.2019.09.001.
230. Gräfe, D., Prenzel, F. & Hirsch, F.W. Chest magnetic resonance imaging in cystic fibrosis: technique and clinical benefits. *Pediatr Radiol* (2022). <https://doi.org/10.1007/s00247-022-05539-9>.
231. Radtke T, Boni L, Bohnacker P, et al. The many ways sputum flows – dealing with high within-subject variability in cystic fibrosis sputum rheology. *Respir Physiol Neurobiol* 2018; 254: 36–39.
232. Smountas AA, Lands LC, Mohammed SR, et al. Induced sputum in cystic fibrosis: within-week reproducibility of inflammatory markers. *Clin Biochem* 2004; 37: 1031–1036.
233. WHO definition of palliative care. [Internet]. WHO Definition of Palliative Care. 2020 [citado 18 de septiembre de 2020]. p. 1-2. Disponible en: <https://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/>.
234. Richardson P. Spirituality, religion and palliative care. *Ann Palliat Med* 2014; 3 (3): 150-9.
235. Dellon EP, Goggin J, Chen E, Sabadosa K, Hempstead SE, Faro A, et al. Defining palliative care in cystic fibrosis: A Delphi study. *J Cyst Fibros* 2018; 17 (3): 416-21.
236. Higginson IJ, Bausewein C, Reilly CC, Gao W, Gysels M, Dzingina M, et al. An integrated palliative and respiratory care service for patients with advanced disease and refractory breathlessness: A randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014; 2 (12): 979-87.

237. Dhingra L, Walker P, Berdella M, Pla [1] chta A, Chen J, Fresenius A, et al. Address [1] sing the burden of illness in adults with cystic fibrosis with screening and triage: An early intervention model of palliative care. *J Cyst Fibros* 2020; 19 (2): 262-70.
238. Francis J, Cross D, Schultz A, Arm[1]strong D, Nguyen R, Branch-Smith C. Developing a smartphone application to support social connectedness and wellbeing in young people with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2020; 19 (2): 277-83.
239. Quittner AL, Barker DH, Snell C, Grimley ME, Marciel K, Cruz I.: Prevalence and impact of depression in cystic fibrosis. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2008; 14(6):582-588.
240. American Psychological Association- APA Help Center: <http://www.apa.org/centrodeapoyo/resiliencia-camino.aspx>
241. Organización Mundial de la Salud: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/mental-health-strengthening-our-response>.
242. Quittner AL, Abbott J, Georgiopoulos AM, Goldbeck L, Smith B, Hempstead SE, et al. International Committee on Mental Health in Cystic Fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus statements for screening and treating depression and anxiety. *Thorax* 2016; 71 (1): 26-34.
243. Nobili RM, Duff AJA, Ullrich G, Smre [1] kar U, Havermans T, Bryon M, et al. Gui [1] ding principles on how to manage relevant psychological aspects within a CF team: Interdisciplinary approaches. *J Cyst Fibros* 2011; 10.
244. Schechfer MS, Gutiérrez HH. Improving the quality of care for patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Pediatr*. 2010; 22(3):296-301.
245. Farrell PM, Kosorok MR, Rock MJ, et al. Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long [1] term growth. *Pediatrics*. 2001; 107: 1-13.
246. Mahadeva R, Webb K, Westerbeek RC, Carroll NR, Dodd ME, Bilton D, Lomas DA. Clinical outcome in relation to care in centres specialising in cystic fibrosis: cross sectional study. *BMJ*. 1998; 316: 1771–5.
247. Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M, Davis SD, Sabadosa KA, Spear SL, et al. Cystic Fibrosis Foundation Evidence-Based Guidelines for Management of Infants with Cystic Fibrosis. *J Pediatr*. 2009; 155: S73-93.
248. Cystic fibrosis. Guia NICE. Quality standard [QS168] Published date: May 2018. Disponible en www.nice.org.uk/guidance/qs168.
249. Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis. Royal Brompton Hospital. 8th Edition. Jan 2020. Available in [www.rbht.nhs.uk/ childrencf](http://www.rbht.nhs.uk/childrencf).
250. Colombo C, Littlewood J. The implementation of standards of care in Europe: State of the art. *J Cyst Fibros*. 2011; 10(Suppl 2): S7–S15.
251. Gartner S, Mondéjar-López P, Asensio de la Cruz O, Grupo de Trabajo de Fibrosis Quística de la Sociedad Española de Neumología Pediátrica. Protocolo de seguimiento de pacientes con fibrosis quística diagnosticados por cribado neonatal. *An Pediatr*. 2019; 90(4): 251.e1-251. e10.
252. Kelly T, Buxbaum J. Gastrointestinal Manifestations of Cystic Fibrosis. *Dig Dis Sci*. 2015; 60: 1903–13.
253. Turck D, Braegger CP, Colombo C, Declercq D, Morton A, Pancheva R, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clinical Nutrition*. 2016; 35: 557-77.
254. Konstan MW, Butler SM, Wohl ME, et al. Growth and nutritional indexes in early life predict pulmonary function in cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2003; 142: 624–30.
255. Garriga M, Horrisberger A, Ruiz de las Heras A, Catalán N, Fernández G, Suarez M, et al. Guía de Práctica Clínica del manejo nutricional de personas con Fibrosis Quística. *Rev ESP Nutr Hum Diet*. 2017; 21(1).
256. Standards of Care and Good Clinical Practice for the Physiotherapy Management of Cystic Fibrosis. Third edition. April 2017. Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Physiotherapy Working Group. <https://www.cysticfibrosis.org.uk/the-work-wedo/resources-for-cf-professionals/consensus-documents>.
257. Quittner AL, Abbott J, Georgiopoulos AM, Goldbeck L, Smith B, Hempstead SE, et al. International Committee on Mental Health in Cystic Fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus statements for screening and treating depression and anxiety. *Thorax*. 2016; 71: 26–34.

XII. RESOLUCION MINISTERIAL

VISTO:

La necesidad de contar con una Guía Clínica actualizada para el manejo integral de los diferentes aspectos sanitarios que atañen a las personas con Fibrosis Quística, el cual ofrezca un marco de seguridad para la calidad en la atención y el tratamiento de dicha patología, con protocolos estandarizados y consensuados por los profesionales de la salud especialistas en el área, teniendo como antecedentes la Guía Clínica: Fibrosis Quística en su Primera Edición del 2009.

CONSIDERANDO:

Que las instituciones nacionales e internacionales y la normativa vigente consideran la salud no solo como la ausencia de enfermedad sino como el más alto nivel de bienestar físico, mental y social (OMS), Este derecho fundamental y los que se relacionan con su disfrute se recogen en la Constitución.

Que la **Constitución de la República del Paraguay**, en su Artículo 54° - DE LA PROTECCIÓN AL NIÑO, “La familia, la sociedad y el Estado tienen la obligación de garantizar al niño su desarrollo armónico e integral”, en su artículo 68° – DEL DERECHO A LA SALUD, dispone: “El Estado protegerá y promoverá la salud como derecho fundamental de la persona y en interés de la comunidad”, y en su Artículo 69° – DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD – “Se promoverá un sistema nacional de salud que ejecute acciones sanitarias integradas, con políticas que posibiliten la concertación, la coordinación y la complementación de programas y recursos del sector público y privado”.

Que la **Convención de las Naciones Unidas Sobre los Derechos de los Niños**, en su artículo 6°, inciso 2 declara: “Los estados partes garantizarán en la máxima medida posible la supervivencia y desarrollo del Niño”. En su Artículo 24°, inciso 1: “Derecho del niño al disfrute del más alto nivel posible de salud y a servicios para el tratamiento de las enfermedades y la rehabilitación de la salud”.

Que el artículo 25° de la **Declaración Universal de Derechos Humanos**, consagra que “Toda persona tiene derecho a un nivel de vida adecuado que le asegure, así como a su familia, la salud y el bienestar”.

Que la ley 1680 **Código de la Niñez y la Adolescencia**, en el artículo 3°, DEL PRINCIPIO DEL INTERES SUPERIOR, dispone: “Toda medida que se adopte respecto al niño o adolescente, estará fundada en su interés superior. Este principio estará dirigido a asegurar el desarrollo integral del niño o adolescente, así como su condición de persona en desarrollo”. En el artículo 13°, DEL DERECHO A LA SALUD. “El niño o adolescente tiene derecho a la atención de su salud física y mental, a recibir la asistencia médica necesaria y a acceder en igualdad de condiciones a los servicios y acciones de promoción, información, protección, diagnóstico precoz, tratamiento oportuno y recuperación de la salud”.

Que la Ley N° 5732, de la **Creación del Programa Nacional de Detección Neonatal y su ámbito de aplicación**, el cual se ocupa de la detección, tratamiento y seguimiento de enfermedades detectables en el recién nacido que podrían producirle un daño o disminuir su calidad de vida, en su Artículo 1° menciona: “Todos los recién nacidos en el país tienen derecho a la detección neonatal para el diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno de patologías que representen una amenaza de enfermedad grave, discapacidad física, afectación del desarrollo o incluso la muerte”, Artículo 9°, “Los recién nacidos con diagnóstico específico serán tratados y seguidos según las disposiciones establecidas por la autoridad de aplicación para garantizar una atención integral y continua, preferentemente en una red integrada de servicios de salud y según las directrices técnicas de los programas correspondientes”.

Que el Código Sanitario menciona en su Artículo 3°.- “El Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, es la más alta dependencia del Estado competente en materia de salud y aspectos fundamentales del bienestar social”, en su Artículo 6° “Los planes y programas de salud y bienestar social deberán elaborarse de acuerdo con los objetivos, políticas y estrategias globales del desarrollo económico y social de la Nación”, en su artículo 7°, “Los planes, programas y actividades de salud y bienestar social, a cargo de las instituciones públicas y privadas, serán

aprobados y controlados por el Ministerio”, en su artículo 10, el cuidado de la salud comprende: “En relación a las personas las acciones integrales y coordinados de promoción, protección, recuperación y rehabilitación del estado de bienestar físico, mental y social”.

Que el Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, como órgano responsable de implementar las políticas nacionales de salud, debe garantizar el acceso universal a los servicios de salud removiendo las barreras y evitando cualquier tipo de discriminación. De ser necesario debe aplicar las medidas y sanciones administrativas necesarias a los funcionarios y servidores público profesionales de la salud y administrativos del ámbito de la salud con el objetivo de brindar atención con calidad y calidez.

Que el Decreto N° 21376/98: Por el cual se establece la Nueva Organización Funcional del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, menciona en su artículo 10: “Son funciones específicas en el área de regulación y Atención Sanitaria: numeral 1) Definir normas generales y específicas de atención en salud, que posibiliten el desarrollo de programas y servicios acordes con la eficiencia, eficacia y calidad de prestaciones en las áreas de prevención y recuperación de la salud”, en su artículo 20, Numeral 6) “Asigna al Ministro, entre otras funciones específicas, la de dictar Resoluciones que regulen la actividad de los diversos programas, dependencias y servicios, reglamenten su organización y determinen sus funciones”.

POR TANTO, en ejercicio de sus atribuciones legales;

**EL MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA Y BIENESTAR SOCIAL
RESUELVE:**

Artículo 1º. Aprobar la Actualización de la “Guía Clínica: Fibrosis Quística 2024”, como instrumento normativo y operativo para los Establecimientos de Salud, orientado a la atención de esta patología en su integralidad.

Artículo 2º. Disponer que los Establecimientos de Salud, tanto públicos o privados deban brindar atención integral a personas con Fibrosis Quística, con énfasis en la prevención, promoción de la Salud e integralidad de su atención, teniendo en cuenta sus necesidades particulares, según los Niveles de Atención y siguiendo las normativas de este lineamiento.

Artículo 3º. Establecer que en los casos en que el Establecimiento de Salud no cuente con médicos especialistas para la atención integral de estos pacientes, deben ser remitidos al Centro de Referencia, o de mayor nivel de atención, garantizando su acceso a una atención especializada según sus requerimientos.

Artículo 5º. Disponer que el abordaje de la atención deba ser integral, integrado e interdisciplinario teniendo en cuenta los criterio de accesibilidad, eficacia, pertinencia, calidad, calidez, y respetando la confidencialidad.

Artículo 6º. Comunicar a quienes corresponda y cumplido, archivar.

**Dra. María Teresa Barán
MINISTRA de SALUD**