

GOBIERNO DE CHILE  
MINISTERIO DE SALUD

GUÍA CLÍNICA

# Fibrosis Quística



número

**51**

SERIE GUÍAS CLÍNICAS MINSAL

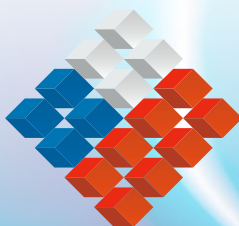
2007

# GUÍA CLÍNICA

# Fibrosis Quística

SERIE GUÍAS CLÍNICAS MINSAL N° 51

2007



GOBIERNO DE CHILE  
MINISTERIO DE SALUD

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

Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de diseminación y capacitación. Prohibida su venta.

Edición Final:

Pedro Astudillo, Pedro Macilla, Francisco Prado, Pamela Salinas  
Unidad Salud Respiratoria MINSAL (programaira@minsal.cl)

Participaron en la elaboración de esta guía

Drs. M. Lina Boza, Oscar Fielbaum, Ricardo Kogan,  
Bárbara Walker, M. Angélica Pérez, Cristina Pierry,  
Ilse Contreras, Isabel Largo, Jaime Lozano, Mireya Méndez,  
Cecilia Daszenies, Salesa Barja, Francisca Ugarte,  
Klgos. Alejandra Vila, Gonzalo Hidalgo.

Fecha última actualización: Diciembre 2007


GUÍA CLÍNICA FIBROSIS QUÍSTICA

Derechos Reservados

Registro de Propiedad Intelectual: 168.936

ISBN: 978 - 956 - 7711 - 78 - 9

Diseñada e Impresa  
Editorial e Imprenta Maval Ltda.



# Índice

<b>Recomendaciones claves</b>	<b>5</b>
<b>Presentación</b>	<b>7</b>
<b>Metodología</b>	<b>8</b>
<b>Objetivos</b>	<b>8</b>
<b>I. INTRODUCCIÓN</b>	<b>11</b>
<b>II. DIAGNÓSTICO</b>	<b>13</b>
A. Confirmación diagnóstica	15
B. Test del Sudor	15
C. ¿A quienes se debe practicar test del sudor?	16
D. Estudio genético	17
E. Screening neonatal	17
F. Consejo Genético	18
<b>III. ASPECTOS BRONCOPULMONARES</b>	<b>19</b>
A. Clasificación de la severidad: Tabla con la clasificación del grado de severidad en fibrosis quística	19
Score de Schwachman - Kulczicky	20
Score de Brasfield	21
Puntaje de gravedad según tomografía computada de tórax: Score de Brody	22
B. Exámenes complementarios	22
1. Exámenes generales	22
2. Evaluación respiratoria	23
i. Radiografía de tórax	23
ii. Tomografía computarizada de tórax	23
iii. Tomografía computarizada de cavidades paranasales	23
iv. Función pulmonar	23
v. Test de marcha de 6 minutos (TM6)	23
vi. Saturación arterial de oxígeno	25
vii. IGE Total anual	25
viii. Estudio microbiológico de esputo	25
C. Tratamiento	26
1. Kinesioterapia respiratoria	26
i. Terapias convencionales	26
ii. Dispositivo de tos asistida	26
2. Rehabilitación pulmonar	26
3. De las manifestaciones respiratorias	28
i. Tratamiento antibiótico durante las exacerbaciones	28
ii. Tratamiento de cultivo positivo sin exacerbación	30
- Primera infección por Pseudomonas aeruginosa o Staphylococcus aureus	30
- Infección endobronquial crónica	31
- Infección intermitente	31
- Gérmenes poco habituales	31



iii. Uso de antibióticos profilácticos	32
iv. Tratamiento antibiótico inhalatorio	32
v. Broncodilatadores	32
- Beta2 agonistas de acción corta	32
- Beta2 agonistas de acción prolongada	33
vi. Corticoides	34
- Corticoides sistémicos	34
- Corticoides inhalatorios	34
vii. Mucolíticos	35
- Dnasa	35
- Solución salina hipertónica	35
viii. Antinflamatorios	36
D. Complicaciones respiratorias	36
1. Insuficiencia respiratoria	36
2. Dolor torácico	36
3. Neumotórax y neumomediastino	36
4. Hemoptisis	36
5. Aspergillosis broncopulmonar alérgica	37
E. Laboratorio microbiológico en fibrosis quística	39
F. Otros tratamientos	40
1. Indicaciones para la oxigenoterapia ambulatoria	40
2. Indicaciones para la ventilación mecánica domiciliaria no invasiva	40
3. Trasplante pulmonar	41
<b>IV. ASPECTOS NUTRICIONALES Y GASTROENTEROLOGICOS</b>	<b>43</b>
A. Introducción	43
B. Evaluación clínica	44
1. Anamnesis	44
2. Examen físico	45
C. Evaluación de laboratorio	46
D. Manejo	48
1. Generalidades	48
2. Tratamiento de la insuficiencia pancreática	48
3. Recomendaciones nutricionales	50
4. Intervención nutricional	52
E. Complicaciones digestivas y hepato biliares	57
<b>V. ASPECTOS ENDOCRINOLOGICOS DE LA FIBROSIS QUÍSTICA</b>	<b>63</b>
A. Diabetes	63
B. Tratamiento de la diabetes asociada a fibrosis quística	64
C. Otras complicaciones endocrinológicas	66
<b>VI. PROMOCIÓN EN SALUD</b>	<b>67</b>
A. Capacitación y educación	67
B. Medidas de prevención	67
C. Evaluación de calidad de vida	68
D. Aspectos psicológicos	68
E. Aspectos sociales	69
<b>VII. MODELOS DE GESTIÓN</b>	<b>71</b>
A. Acreditación de Centros	71
<b>VIII. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>73</b>

## Recomendaciones Clave <sup>1, 2</sup>

El manejo óptimo y oportuno de las complicaciones respiratorias, nutricionales, gastroenterológicas y endocrinológicas de la fibrosis quística impacta positivamente en la calidad de vida y sobrevida de los pacientes afectados.

Estas recomendaciones claves se centran en el análisis de la eficacia y seguridad de las terapias respiratorias más frecuentemente indicadas y que están generalmente evaluadas en pacientes de 6 años o más, en quienes es posible el seguimiento con función pulmonar a través de registros espirométricos que permiten estratificar el compromiso respiratorio en función de la VEF<sub>1</sub> según los siguiente puntos de corte: Normal > 90%, compromiso leve 89 – 70%, compromiso moderado 69 – 40%, compromiso severo < 40%. (Tabla 1).

### PILARES GENERALES

**El médico general debe sospechar el diagnóstico y derivar a un centro de referencia** para realizar el diagnóstico, frente a una historia o hallazgos sugerentes al examen clínico. El paciente debe ser derivado de inmediato, ya que requiere un cuidado multidisciplinario y un inicio precoz de sus cuidados. **(Nivel de Evidencia III-IV, Grado de Recomendación C)**

**El test del sudor con pilocarpina es el Gold Estándar para el diagnóstico de FQ**, y es positivo cuando se encuentran valores superiores a 60 mEq/l de cloro en el sudor. Debe realizarse en laboratorios calificados. **(Nivel de evidencia Ia, Grado de Recomendación A)**

**El diagnóstico molecular es fundamental para el consejo genético** y para establecer si otros miembros de la familia son portadores de la enfermedad. Todo paciente con FQ y sus familiares deberían someterse a análisis de mutaciones genéticas. **(Nivel de Evidencia IIb, Grado de Recomendación B)**

La **Kinesiterapia respiratoria** es la principal herramienta del tratamiento respiratorio, debe realizarse en todos los pacientes dos veces por día desde el diagnóstico en forma permanente y aumentar en los períodos de crisis o sobreinfección. (“Estándares de atención reconocidos”).

### RECOMENDACIONES CLAVES EN CUIDADOS RESPIRATORIOS

- Para los pacientes de 6 años o mayores, con compromiso respiratorio moderado a severo e infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa* es recomendable el uso crónico de **tobramicina** inhalada con objeto de mejorar la función pulmonar y reducir las exacerbaciones **(Nivel de evidencia I, grado de recomendación A)**.
- Para los pacientes de 6 años o mayores, con compromiso respiratorio moderado a severo es recomendable el uso crónico de **DNasa** con objeto de mejorar la función pulmonar y reducir las exacerbaciones **(Nivel de evidencia I, grado de recomendación A)**.



- Para los pacientes de 6 años o mayores es recomendable el uso crónico de **solución salina hipertónica** (6-7%) con objeto de mejorar la función pulmonar y reducir las exacerbaciones. Tiene un costo significativamente menor que la DNasa. (**grado de recomendación B**).
- Para los pacientes de 6 años o mayores, sin asma o Aspergillosis Broncopulmonar Alergica (ABPA), no se recomienda el uso rutinario de **corticoides inhalados** con objeto de mejorar la función pulmonar y reducir las exacerbaciones (**grado de recomendación D**).
- Para los pacientes entre 6 años y 18 años, sin asma o ABPA, no se recomienda el uso crónico de corticoides orales con objeto de mejorar la función pulmonar y reducir las exacerbaciones (**grado de recomendación D**).
- Para los pacientes de 6 años o mayores y con  $VEF_1 > 60\%$  del valor predicho se recomienda el uso crónico de **ibuprofeno** oral para minimizar la pérdida de función pulmonar, siempre que puedan ser medidos los niveles plasmáticos, dado que dosis sub-terapéuticas puede aumentar la inflamación pulmonar. Del mismo modo es necesario monitorizar potenciales efectos adversos en la función renal. (**grado de recomendación B**).
- Para los pacientes de 6 años o mayores, e infección crónica por Pseudomonas aeruginosa es recomendable el uso crónico de **azitromicina** con objeto de mejorar la función pulmonar y reducir las exacerbaciones (**grado de recomendación B**).
- Para los pacientes con FQ no se recomienda **uso de antibióticos orales profilácticos contra el Staphylococcus aureus** con objeto de mejorar la función pulmonar y reducir las exacerbaciones (**grado de recomendación D**).
- Para los pacientes de 6 años o mayores se recomienda el uso crónico de **broncodilatadores inhalados B<sub>2</sub> adrenérgicos** con objeto de mejorar la función pulmonar (Nivel de Evidencia Ib, **grado de recomendación B**).
- **La Ventilación No Invasiva (VNI)** es útil en pacientes con FQ de moderada a severa que requieren oxígeno nocturno, su indicación combinada mejora el intercambio gaseoso durante el sueño en mayor grado que la oxigenoterapia exclusiva. Es una indicación recomendable en pacientes en espera de trasplante de pulmón como VNI nocturna. Puede jugar un rol complementario en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda secundaria a exacerbaciones infecciosas y en aquellos pacientes con tos pobre y debilidad muscular tiene un rol complementario a la kinesiterapia. (**Nivel de Evidencia Ia, Grado de Recomendación A**).

**Tabla 1. Compromiso Respiratorio Según Espirometría.<sup>1, 2</sup>**

Grado compromiso respiratorio	VEF <sub>1</sub>
Normal	> 90%
Compromiso leve	89-70
Compromiso moderado	69-40
Compromiso severo	< 40%

## 1. Presentación y Alcance de la Guía

El Ministerio de Salud, para los efectos de cumplir con lo dispuesto en la ley 19.966 de 2004, del Régimen General de Garantías de Salud, ha visto la necesidad de contar con protocolos de los problemas de salud que deben ser priorizados por el Consejo del Régimen de Garantías, para el año 2006.

Esta Guía de Práctica Clínica (GPC) se ha construido en base a la evidencia disponible a la fecha de hoy y reúne las recomendaciones chilenas en materia de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con Fibrosis Quística con el objetivo de facilitar la toma de decisiones para los médicos y pacientes<sup>3, 4</sup>.

### a. Tipo de pacientes y escenarios clínicos a los que se refiere la guía

La guía clínica reúne las recomendaciones chilenas con respecto al diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con Fibrosis Quística<sup>3,4</sup>.

### b. Usuarios a los que está dirigida la guía

- Médicos de atención primaria que atiendan niños.
- Médicos de atención primaria que atiendan adultos.
- Médicos especialistas involucrados en el tratamiento de pacientes con FQ.
- Kinesiólogos.
- Nutricionistas.
- Enfermeras.

### c. Declaración de intención

Esta guía no fue elaborada con la intención de establecer estándares de cuidado para pacientes individuales, los cuales sólo pueden ser determinados por profesionales competentes sobre la base de toda la información clínica respecto del caso, y están sujetos a cambio conforme al





avance del conocimiento científico, las tecnologías disponibles en cada contexto en particular, y según evolucionan los patrones de atención. En el mismo sentido, es importante hacer notar que la adherencia a las recomendaciones de la guía no asegura un desenlace exitoso en cada paciente.

No obstante lo anterior, se recomienda que las desviaciones significativas de las recomendaciones de esta guía o de cualquier protocolo local derivado de ella sean debidamente fundadas en los registros del paciente.

## 2. Metodología

Se realizó una revisión general del tema, focalizándose en aspectos de diagnóstico, tratamiento y seguimiento. Basada en la revisión de guías de práctica clínica existentes en la literatura o en preguntas claves sobre los aspectos señalados. Determinando el nivel de evidencia, y el grado de recomendación clínica de acuerdo a la clasificación descrita en el Anexo N° 1.

En algunos casos las recomendaciones no aparecen avaladas por estudios clínicos, porque la utilidad de ciertas prácticas resulta evidente en sí misma, y nadie consideraría investigar sobre el tema o resultaría éticamente inaceptable hacerlo. Es necesario considerar que muchas prácticas actuales sobre las que no existe evidencia pueden de hecho ser ineficaces, pero otras pueden ser altamente eficaces y quizás nunca se generen pruebas científicas de su efectividad. Por lo tanto, la falta de evidencia no debe utilizarse como única justificación para limitar la utilización de un procedimiento o el aporte de recursos. Estas prácticas y para efecto de esta guía, serán catalogadas como “**Estándares de atención reconocidos**”, (EAR).

## 3. Objetivos

Esta guía es una referencia para la atención de los pacientes con Fibrosis Quística bajo el régimen de garantías explícitas.

En ese contexto, esta guía clínica tiene por objetivos:

- Generar recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible acerca de las distintas opciones de diagnóstico y tratamiento de la Fibrosis Quística.
- Permitir una mayor supervivencia y una mejor calidad de vida de estos pacientes.
- Colaborar con las estrategias de difusión y de implementación de la evidencia que lleven a cambios en la práctica clínica a fin de mejorar los resultados en salud.
- Mejorar la coordinación de las redes de prestadores haciendo más efectiva la distribución de los recursos.

## Niveles de Evidencia y Grados de Recomendación

Nivel	Descripción
1°	Revisiones Sistemáticas de ensayos randomizados metodológicamente válidos; ensayos clínicos randomizados de alto poder que estén libres de sesgos mayores
2°	Revisiones Sistemáticas de ensayos randomizados o ensayos clínicos randomizados sin los resguardos metodológicos apropiados para evitar sesgos
3°	Revisiones Sistemáticas de estudios de cohorte o casos y controles bien conducidas; estudios de cohorte o casos y controles con bajo riesgo de sesgo, confusión o azar, y buena probabilidad de que la relación sea causal
4°	Estudios de cohorte o casos y controles con alto riesgo de sesgo, confusión o azar, y de que la relación no sea causal
5°	Estudios no analíticos, ej. Series de casos, reportes de casos
6°	Opinión de expertos, en ausencia de evidencia de los niveles antes mencionados

### Grados de Recomendación

A	Estudios consistentes de nivel 1
B	Estudios consistentes de nivel 2 o estudios de nivel 3 o extrapolaciones desde estudios nivel 1
C	Estudios tipo 4 o extrapolaciones desde estudios nivel 2 o 3
D	Nivel 5 o 6 de evidencia o estudios inconsistentes o no concluyentes de cualquier nivel

# I. INTRODUCCIÓN

---

La Fibrosis Quística (FQ) es la enfermedad hereditaria letal más frecuente en raza blanca. Se transmite de manera autosómica recesiva, de tal modo que una pareja de portadores tiene una probabilidad de 25% de un hijo con FQ en cada embarazo.

En Chile, de acuerdo con la mezcla racial existente y los estudios de las mutaciones, se estima una incidencia probable de 1:6.000 a 1:8.000 recién nacidos vivos, con aproximadamente 30-40 casos nuevos anuales<sup>5-7</sup>.

La enfermedad se produce por una mutación en el gen que codifica para la proteína reguladora de conductancia transmembrana de la FQ (CFTR)<sup>8</sup>, ubicado en el brazo largo del cromosoma<sup>7,9,10</sup>. A la fecha se han encontrado más de 1.500 mutaciones que la causan, siendo la más común la llamada  $\Delta F508$ <sup>11,12</sup>. En Chile, la  $\Delta F508$  también es la mutación más frecuente, correspondiendo al 25-50% de los alelos. Otras mutaciones encontradas hasta la fecha son G542X, W1282X, R1162X, R553X, G551D, R334W y 3849+10kbC>T. Las dos últimas tienden a asociarse a fenotipos menos graves<sup>7</sup>.

La especificidad del análisis de mutaciones es extraordinariamente alta y la presencia de mutaciones causantes de Fibrosis Quística del páncreas predice con un alto grado de certeza que un individuo tenga la enfermedad. Sin embargo, la sensibilidad actual en nuestro país (así como en la mayoría de las poblaciones mixtas) no lo es, y en pacientes chilenos alcanza sólo al 50-60% de los alelos usando un panel de 30 mutaciones<sup>7</sup>. Esto implica que el hallazgo de dos mutaciones patogénicas en un paciente confirma el diagnóstico, pero este no puede ser descartado en aquellos pacientes con ninguna o solo una mutación identificada. Los hallazgos clínicos y resultados del test de sudor ayudarán a establecer o descartar el diagnóstico de enfermo o portador.

La expresión fenotípica de la enfermedad varía ampliamente, dependiendo de la mutación o mutaciones presentes y de otros factores modificadores, tanto genéticos como ambientales. La correlación genotipo-fenotipo ha evidenciado una relación muy compleja, especialmente en el componente pulmonar de la enfermedad que es el más variable y menos predecible solo en base al genotipo. Por el contrario, el genotipo es un buen predictor de la función exocrina pancreática<sup>13-16</sup>.

El defecto de la proteína provoca un trastorno del transporte de cloro y sodio por las células de los epitelios. La alteración de la función del canal de cloro lleva a la deshidratación de las secreciones de las glándulas exocrinas de las vías respiratorias, páncreas, intestino, vasos deferentes, y a la eliminación de sudor con altas concentraciones de cloro y sodio. El resultado



final de la enfermedad es el desarrollo de enfermedad pulmonar obstructiva crónica<sup>17</sup>, insuficiencia pancreática, desnutrición secundaria<sup>18</sup> e infertilidad. Dado que el daño pulmonar se va produciendo progresivamente a partir del nacimiento, el diagnóstico precoz y el enfoque del manejo respiratorio y nutricional es crucial para mejorar el pronóstico de estos pacientes.

La sobrevida media en los países desarrollados supera los 30 años, cifra que aún está lejos de alcanzarse en Chile. El presente documento constituye la Norma Técnica de Diagnóstico y Tratamiento Respiratorio de la FQ en nuestro país y representa la unificación de criterios de diversos especialistas del medio.

# II. DIAGNÓSTICO

Las recomendaciones diagnósticas entregadas en esta guía de práctica clínica han sido clasificadas como efectivas y pueden ser catalogadas como Estándares de Atención Recomendadas (EAR). Han sido refrendadas por el Consenso Nacional Chileno de FQ<sup>3,4</sup> y en el Programa Nacional de FQ<sup>4</sup>. Consideraciones relacionadas al nivel de evidencia y grados de recomendación se detallan para algunos aspectos especiales del diagnóstico que se consideró importante abordar como respuestas a preguntas claves.

El médico general debe sospechar el diagnóstico de FQ y derivar a un centro de referencia para realizar el diagnóstico, frente a una historia sugerente o hallazgos al examen clínico. El paciente debe ser derivado de inmediato, ya que requiere un cuidado multidisciplinario y un inicio precoz de sus cuidados<sup>19, 20</sup>. **(Nivel de Evidencia III-IV, Grado de Recomendación C)**

	<b>Historia Clínica:</b>
<b>EAR</b>	Recién nacidos y lactantes menores que presenten historia de: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ileo meconial</li> <li>• Ictericia neonatal prolongada (colestásica)</li> <li>• Síndrome de edema, anemia, desnutrición</li> <li>• Esteatorrea, síndrome de malabsorción</li> <li>• Incremento ponderal inadecuado</li> <li>• Vómitos recurrentes</li> </ul>
<b>EAR</b>	Lactantes: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tos y/o sibilancias recurrentes o crónicas que no mejora con tratamiento</li> <li>• Neumonía recurrente o crónica</li> <li>• Retardo del crecimiento</li> <li>• Diarrea crónica</li> <li>• Prolapso rectal</li> <li>• Sabor salado de piel</li> <li>• Hiponatremia e hipocloremia crónicas</li> <li>• Historia familiar de FQ, o muerte en lactantes o hermanos vivos con síntomas sugerentes</li> </ul>
<b>EAR</b>	Pre escolar: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tos crónica con o sin expectoración purulenta, sin respuesta a tratamiento convencional</li> <li>• Sibilancias crónicas recurrentes inexplicadas sin respuesta a tratamiento convencional</li> <li>• Incremento deficiente de peso y talla</li> <li>• Dolor abdominal recurrente</li> <li>• Prolapso rectal</li> <li>• Invaginación intestinal</li> <li>• Diarrea crónica</li> <li>• Hipocratismo digital</li> <li>• Hiponatremia e hipocloremia crónicas</li> <li>• Hepatomegalia o enfermedad hepática inexplicada</li> <li>• Pólipos nasales</li> </ul>



<b>EAR</b>	Escolares: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Síntomas respiratorios crónicos inexplicados</li> <li>• Pseudomona aeruginosa en secreción bronquial</li> <li>• Sinusitis crónica, poliposis nasal</li> <li>• Bronquiectasias</li> <li>• Diarrea crónica</li> <li>• Síndrome de obstrucción intestinal distal</li> <li>• Pancreatitis</li> <li>• Prolapso rectal, hepatomegalia</li> </ul>
<b>EAR</b>	Adolescentes y adultos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad pulmonar supurativa crónica e inexplicada</li> <li>• Hipocratismo digital</li> <li>• Dolor abdominal recurrente</li> <li>• Pancreatitis</li> <li>• Síndrome de obstrucción intestinal distal</li> <li>• Cirrosis hepática e hipertensión portal</li> <li>• Retardo del crecimiento</li> <li>• Esterilidad masculina con azoospermia</li> <li>• Disminución de la fertilidad en mujeres</li> </ul>

Los síntomas respiratorios de la enfermedad, habitualmente comienzan en etapas tempranas de la vida, aunque en la mitad de los casos el comienzo de la enfermedad pulmonar persistente, no ocurre hasta la segunda o tercera década de la vida. La enfermedad pulmonar como forma de presentación primaria de la enfermedad ocurre en aproximadamente un 40% de los casos de FQ. Las manifestaciones respiratorias de la FQ habitualmente comienzan con tos recurrente que gradualmente se transforma en persistente. En lactantes pequeños, esto puede manifestarse como episodios prolongados y recurrentes de bronquitis obstructiva caracterizados por tos, taquipnea y sibilancias. Eventualmente la tos puede ser diaria, transformándose en productiva y a menudo paroxística. La naturaleza productiva de la tos en niños mayores, puede subestimarse ya que estos niños degluten estas secreciones.

Las infecciones crónicas y la inflamación conducen progresivamente al daño tisular de la vía aérea. La infiltración de neutrófilos y la liberación de citoquinas proinflamatorias, con el aumento de las enzimas lisosomales, contribuyen a la destrucción progresiva de las paredes de la vía aérea. Finalmente esta, llega a colapsarse en situaciones de alto flujo, lo que conduce al atrapamiento de aire progresivo. Al progresar la enfermedad aumenta el diámetro anteroposterior del tórax al examen físico. Otras complicaciones posteriores incluyen neumotórax espontáneo, y hemoptisis la cual puede ser masiva.

## **A. Confirmación diagnóstica**

Este es uno de los aspectos más relevantes en el manejo de la enfermedad. En Chile, hay dos aspectos importantes que es necesario mejorar: El subdiagnóstico y el diagnóstico tardío. Ambos determinan un inicio no oportuno del tratamiento específico, incrementándose la gravedad del daño, especialmente pulmonar y nutricional, dado que se ha demostrado que la intervención precoz mejora el pronóstico. Por lo anterior, es fundamental realizar el diagnóstico en la forma lo más precoz posible.

## B. Test del sudor

Este es el examen fundamental para la comprobación del diagnóstico. Su solicitud debe ser hecha frente a la sospecha clínica, después del primer mes de vida del paciente, desde cualquiera de los niveles de atención. La técnica estándar es la de Gibson y Cooke, que consiste en recolección del sudor inducida por iontoforesis con pilocarpina, midiendo el cloro con cloridómetro digital. Una técnica alternativa, de buen rendimiento, considerada de screening, es la toma de muestra con sistema Macroduct® y medición del cloruro de sodio a través de conductividad (Tablas 2 y 3). Se debe tener presente que puede haber valores falsos negativos por: falla técnica; primer mes de vida; edema e hipoproteinemia entre otros.

A	Test del sudor en el diagnóstico de la FQ <sup>21</sup> Nivel de Evidencia: 1A Grado de Efectividad: Efectivo Seguridad: Seguro, sin efectos adversos Grado de Recomendación: A
	<b>GRADO A, NIVEL 1<sup>a</sup></b>

**Tabla 2: Valores de referencia según la técnica de Macroduct más conductividad.**

Valores	Resultado	Conducta
> 80 Eq NaCl mmol/L	<b>Positivo</b>	Confirmar diagnóstico con la técnica de Gibson y Cooke
50-80 Eq NaCl mmol/L	<b>Limítrofe</b>	Repetir test con técnica de Gibson y Cooke
< 50 Eq NaCl mmol/L	<b>Negativo</b>	En términos generales descarta diagnóstico. Ante fuerte sospecha clínica, reevaluar por especialista

**Tabla 3: Valores de Referencia según la técnica de Gibson y Cooke.**

Valores	Resultado	Conducta
Cloro > 60 mEq/L	<b>Positivo</b>	El test debe repetirse para certificar el diagnóstico
Cloro 40-60 mEq/L	<b>Limítrofe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Repetir el test. En caso de duda, frente a una alta sospecha clínica, debe derivarse al especialista</li> <li>• Si se dispone de estudio genético está indicado hacerlo</li> </ul>
Cloro < 40 mEq/L	<b>Negativo</b>	En términos generales descarta diagnóstico. Ante fuerte sospecha clínica, reevaluar por especialista

## C. ¿A quiénes se debe practicar test del sudor?

Debido a que la presentación clínica de esta enfermedad es muy variada, es necesario hacer una mejor selección de los pacientes derivados para estudio que la utilizada hasta la fecha. En 1995, la



OMS publicó criterios de sospecha diagnóstica de Fibrosis Quística a las distintas edades. El grupo de trabajo del Ministerio de Salud ha decidido simplificar la sospecha, estableciendo criterios de derivación para test de sudor, desde los distintos niveles de atención.

Se debe derivar para practicar TEST DE SUDOR a los niños con antecedentes de:

- Neumonía a repetición (2 o más episodios)
- SBO refractario a tratamiento o persistente
- Tos crónica de causa no precisada
- Diarrea crónica, esteatorrea
- Desnutrición crónica
- Edema e hipoproteïnemia en el lactante
- Íleo meconial
- Prolapso rectal
- Ictericia neonatal prolongada
- Obstrucción intestinal distal
- Hepatomegalia y/o enfermedad hepática inexplicadas
- Hermano con diagnóstico de FQ
- Hermano fallecido por causa respiratoria

#### Otros hallazgos que sugieren FQ:

- Imágenes radiológicas intersticiales o retículo-nodulares persistentes o crónicas
- Bronquiectasias
- Hipocratismo digital
- Pólipos nasales
- Presencia de **Pseudomonas aeruginosa** o **Staphylococcus aureus** en esputo, a cualquier edad

## D. Estudio genético

Debe efectuarse en todos los casos que ingresan al Programa Nacional. En la FQ confirmada, tiene utilidad en la caracterización clínica, de severidad y en el pronóstico. En los casos de duda diagnóstica, puede ser un examen confirmatorio si se demuestra la presencia de mutación en los dos alelos, pero dada la tasa de detección descrita, un resultado normal no permite descartar el diagnóstico.

Se reconoce la utilidad del diagnóstico molecular para el consejo genético como único método capaz de establecer si otros miembros de la familia son portadores.

B	Diagnóstico Molecular y su utilidad en el Consejo Genético para prevenir la enfermedad de FQ <sup>22</sup>
	Grado de Efectividad: Efectiva Seguridad: Sin reacción adversa conocida

**GRADO B, NIVEL 2b**



## E. Screening neonatal

No está disponible actualmente en Chile. Existen 2 métodos de tamizaje, el estudio de tripsinogeno inmunoreactivo (IRT), los test genéticos y la combinación de ambos. El diagnóstico precoz de FQ impacta positivamente en los resultados del estado nutricional, sin embargo no hay reportes que asocien el diagnóstico precoz obtenido en screening neonatal con los mismos resultados favorables en función pulmonar, exacerbaciones respiratorias, ingresos hospitalarios, número de días hospitalizados y sobrevida<sup>23, 24</sup>.

En Chile, conociendo que existe subdiagnóstico y que éste se realiza frente a la presencia de síntomas sugerentes, es interesante vigilar los avances que se realicen en materia de screening neonatal.

No obstante, dado la baja sensibilidad que los tests genéticos disponibles han demostrado en nuestra población, cuando se implemente el screening neonatal posiblemente sea necesario combinar IRT más estudio molecular, incorporando las mutaciones previamente definidas a nivel local.

A	¿Cual es la utilidad del screening neonatal en el diagnóstico precoz de la FQ del páncreas? <sup>23, 24</sup>
	<p style="text-align: right;"><b>GRADO A, NIVEL 1ª</b></p> <p>Grado de Efectividad: Incierta Seguridad: No se describen reacciones adversas</p>

## F. Consejo genético

Se define como un proceso educativo en el que las personas o familiares afectados o en riesgo de tener una condición que puede ser hereditaria, reciben información sobre la enfermedad, la probabilidad de adquirirla o transmitirla y las maneras en que esto puede ser prevenido o reducido.

Esto es particularmente relevante en FQ, dado su patrón de herencia autosómico recesivo. Esto implica que una pareja que ha tenido un hijo afectado, tiene un 25% o 1 en 4 probabilidades de tener otro hijo afectado. Estas probabilidades se mantienen para cada embarazo. Los padres son portadores obligados y los hermanos sanos tienen 2/3 de probabilidades de serlo también. Esto no afecta su salud, pero implica probabilidades de tener un hijo afectado, que pueden ser calculadas en base a la historia familiar, estudio molecular y principios de genética de poblaciones.

A pesar de las limitaciones en sensibilidad del estudio genético, se reconoce la utilidad del estudio molecular para el consejo genético como único método capaz de establecer si otros miembros de la familia son portadores entre los parientes sanos de un caso con mutaciones conocidas<sup>25, 26</sup>.

# III. ASPECTOS BRONCOPULMONARES

---

## A. Clasificación de Gravedad

### Clasificación del grado de severidad

Grado de severidad	Clínica o puntaje de Shwachman	Radiografía de tórax puntaje de Brasfield
Leve	75-100	20-25
Moderado	41-74	10-19
Grave	≤ 40	≤ 9

Su objetivo es establecer canastas de prestaciones, costos y presupuestos, pero no determina el manejo individual de cada paciente. Se establece según el puntaje clínico de Schwachman-Kulczicky y el puntaje radiológico de Brasfield.

Si ambos puntajes no establecen el mismo grado de severidad, debe considerarse el más grave. Por otra parte, si el puntaje establece como grado de severidad a un paciente como leve, pero éste tiene insuficiencia pancreática, debe ser catalogado inmediatamente como moderado. Finalmente, los pacientes infectados crónicamente con *P. aeruginosa* deben ser clasificados en un grado superior de severidad al que les asignó el puntaje inicialmente<sup>1, 3, 4</sup>.



## Score de Schwachman – Kulczicky

Shwachman H & Kulczyski LL. Long-term study of 105 patients with cystic fibrosis. Am J Dis Child 1059:96.6-15.

Es una puntuación general de severidad clínica, 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	menos de 40

Puntaje	Actividad general	Ex físico	Nutrición	Hallazgo Rx
25	Actividad normal completa, asistencia escolar periódica. Juega a la pelota	Sin tos, MP presente SRA, FC y FR normal, buena postura	Peso y talla > p 25. Deposiciones normales, buena masa muscular y tono	Normal, 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 FR, hiperinsuflación leve, hipocratismo inicial	Peso y talla > 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 < p 3, deposiciones abundantes. Distensión abdominal leve a moderada. Masa muscular y tono francamente reducidos.	Hiperinsuflación moderada, atelectasias difusas y áreas de infección. Bronquiectasias mínimas
5	Ortopnea, se mantiene en cama o sentado	Taquipnea, taquicardia, crisis tos severa, crujidos extensos. Cianosis, signos de insuficiencia cardíaca, hipocratismo severo	Malnutrición marcada, abdomen protuberante, prolapso rectal, deposiciones abundantes y esteatorreicas	Hiperinsuflación severa, atelectasia lobar y bronquiectasias, nódulos y quistes, neumotórax, cardiomegalia

FC: Frecuencia cardíaca. FR: Frecuencia respiratoria. MP: Murmullo pulmonar. SRA: Sin ruidos agregados

## Score de Brasfield

Brasfield D. Hicks G. Soong S. Tiller RE. The chest roentgenogram in cystic fibrosis: a new scoring system. Pediatrics 1979,63:24-29.

Brasfield D. Hicks G. Soong S. Peters J. Tiller RE. Evaluation of scoring system of the chest radiograph in cystic fibrosis: a collaborative study. Am J Roentgenol 1980,134:1195-1198.

Esta puntuación se utiliza como seguimiento longitudinal de radiografía de tórax, Puntaje se obtiene restando de 25 los obtenidos en cada categoría

<b>Atrapamiento aéreo</b>	Ej. Diafragmas aplanados, cifosis	0 normal 1 2 3 4 5 severo
<b>Imágenes lineares</b>	Líneas paralelas, densidades redondeadas	0 normal 1 2 3 4 severo
<b>Lesiones nodulares quísticas</b>	0,5 cm o mayor	0 normal 1 2 3 4 severo
<b>Lesiones grandes</b>	Atelectasia o condensación lobares o segmentarias	0 normal 3 segmentario 4 múltiples
<b>Severidad general</b>	Impresión de severidad general	0 normal 1 2 3 4 5 severo con complicaciones (Ej. neumotórax y cor pulmonar)



## Puntaje de Gravedad en Fibrosis Quística

Según la tomografía computada de tórax: Score de Brody

CATEGORIA	0	1	2	3
Severidad bronquiectasias	Ausente	Leve: diámetro lumen ligeramente mayor que el de los vasos adyacentes	Moderado: lumen 2 o 3 veces el de los vasos adyacentes	Severo: lumen más de 3 veces el de los vasos adyacentes
Severidad del engrosamiento de la pared bronquial	Ausente	Leve: grosor pared bronquial igual al diámetro de vasos adyacentes	Moderado: grosor pared bronquial mayor a y hasta 2 veces el diámetro de los vasos adyacentes	Severo: grosor pared bronquial más de 2 veces el diámetro de los vasos adyacentes
Extensión de las bronquiectasias*	Ausente	1 - 5	6 - 9	Más de 9
Extensión de los impactos mucosos*	Ausente	1 - 5	6 - 9	Más de 9
Extensión de las saculaciones o abscesos*	Ausente	1 - 5	6 - 9	Más de 9
Generaciones bronquiales involucradas en bronquiectasias o en impactos mucosos	Ausente	Hasta la cuarta	Hasta la quinta	Hasta la sexta y distal
Severidad de las bulas	Ausente	Unilateral, no mayor de 4	Bilateral, no mayor de 4	Mayor de 4
Severidad del enfisema *	Ausente	1 - 5	Más de 5	No aplicable
Severidad del mosaico de perfusión*	Ausente	1 - 5	Más de 5	No aplicable
Severidad del colapso o consolidación	Ausente	Subsegmentaria	Segmentaria o lobar	No aplicable

(\*) Número de segmentos broncopulmonares

## B. Exámenes Complementarios

### 1. Exámenes generales

1. Hemograma, VHS, PCR.
2. Perfil bioquímico.
3. Electrolitograma plasmático.
4. Inmunoglobulinas séricas.

## 2. Evaluación respiratoria

### i. Radiografía de tórax en proyección AP y lateral

Debe efectuarse al momento del diagnóstico para establecer grado de severidad (puntaje de Brasfield).

### ii. Tomografía computada de tórax

Los cambios tomográficos en la TAC de alta resolución son precoces e incluso aparecen antes de los cambios espirométricos, por lo que son de gran importancia pronóstica y para la evaluación del grado de avance del daño pulmonar.

El examen ideal debiera consistir en cortes de 1,5-2 mm de grosor y a intervalos de 10 mm, desde el ápice pulmonar hasta debajo del ángulo costo-frénico. Se requiere técnica helicoidal en los menores de 5 años. La TAC de alta resolución debe ser realizada para la evaluación inicial después del diagnóstico, y luego una vez por año.

### iii. Tomografía computada cavidades paranasales

Después de los 5 años, solicitar anualmente en los fenotipos severos y cada 2 años si no hay falla pancreática. Se debe buscar signos de sinusitis crónica.

### iv. Función pulmonar

La espirometría y la curva flujo-volumen deben efectuarse desde los 5-6 años de edad según la colaboración de cada niño. Las pruebas de función pulmonar se correlacionan con el grado de avance de la enfermedad<sup>2</sup>. El primer parámetro en comprometerse es el flujo espiratorio forzado en la porción 25-75% (FEF25-75%) que refleja compromiso de vía aérea pequeña. El volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) permite anticipar y evaluar exacerbaciones agudas y la respuesta al tratamiento, siendo además el principal parámetro de seguimiento, orientando el pronóstico. La espirometría debe realizarse idealmente en cada visita (2-3 meses), siendo el periodo mínimo cada 3 meses y además en cada una de las exacerbaciones bronquiales.

### v. Test de marcha de 6 minutos

El test de marcha de 6 minutos (TM6), es considerado la prueba submáxima ideal para evaluar capacidad funcional en pacientes con patologías cardiopulmonares, por su fácil realización, bajo costo y alta correlación con la vida cotidiana<sup>27</sup>. (Nivel 3, grado B). En niños con fibrosis quística ha demostrado ser un test reproducible y bien tolerado. Se recomienda para su seguimiento, como para la evaluación pre y post trasplante pulmonar<sup>29-31</sup>. (Nivel 4, grado C)

Se utiliza un protocolo estándar donde en niño debe recorrer caminando lo más rápido posible, un tramo de 30 metros de ida y vuelta, durante 6 minutos. En condiciones basales, se controla

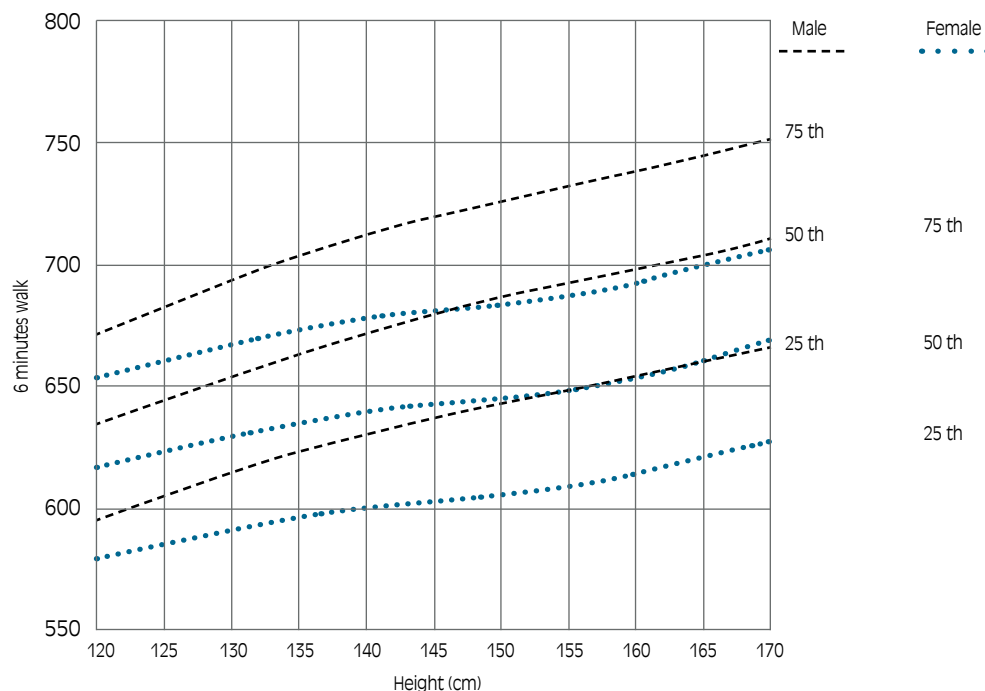
previamente la frecuencia cardiaca, saturación de O<sub>2</sub>, flujo de O<sub>2</sub> (en pacientes O<sub>2</sub> dependientes), además de la sensación subjetiva de disnea y sensación de fatiga de extremidades inferiores con la escala de Borg modificada o escalas análogas visuales. Los parámetros finales son los mismos más la distancia caminada (principal parámetro) y las detenciones con sus respectivas causas atribuidas<sup>32-34</sup>.

Recientemente se encuentra estandarizado para niños sanos mediante estudios internacionales confiables<sup>35-36</sup>. Se recomienda la utilización de valores de referencia de Li y colaboradores (9) para pacientes con estatura mayor de 120 cms; para estaturas menores pueden utilizarse valores de referencia de Geiger y colaboradores (10). **(Nivel 6)**.

Periodicidad sugerida: 2 veces al año (cada 6 meses) **(Nivel 6)**.

	<b>Test de Marcha de 6 Minutos (TM6)</b>
<b>C</b>	Utilidad de test de marcha de 6 minutos en pacientes con FQ del páncreas <sup>29-31</sup>
	<b>GRADO C, NIVEL 4</b>

**Grafico 1. Nomograma de distancia caminada en el TM6 según sexo y talla, propuesto por Li.**








Fuente: Li A y cols. Standard reference for the 6-minute walk test in healthy children aged 7 to 16 years. Am J Respir Crit Care Med, 2007.

**Tabla 4. Valores de distancia caminada en niños sanos según edad y sexo propuestos por Geiger.**

Sex	Age category	n	Median (range)	95% reference range	Mean ± SD	95% CI
Male	3 to 5 y	22	544.3 (318.0-680.6)	319.7-680.6	536.5 ± 95.6	494.1-578.9
	6 to 8 y	66	584.0 (455.0-692.0)	471.0-659.3	577.8 ± 56.1	564.0-591.6
	9 to 11 y	57	667.3 (540.2-828.0)	556.2-801.5	672.8 ± 61.6	656.5-689.2
	12 to 15 y	80	701.1 (276.1-861.0)	600.7-805.3	697.8 ± 74.7	681.2-714.4
	16 y or older	55	727.6 (569.0-865.3)	616.9-838.4	725.8 ± 61.2	709.3-742.4
Female	3 to 5 y	25	492.4 (352.0-713.3)	364.5-692.7	501.9 ± 90.2	464.7-539.1
	6 to 8 y	46	578.3 (406.0-707.2)	448.8-693.9	573.2 ± 69.2	552.7-593.8
	9 to 11 y	62	655.8 (548.0-818.0)	572.0-760.5	661.9 ± 56.7	647.4-676.3
	12 to 15 y	71	657.6 (485.5-785.0)	575.2-746.5	663.0 ± 50.8	651.0-675.0
	16 y or older	44	660.9 (557.0-774.3)	571.2-756.2	664.3 ± 49.5	649.3-679.3

Fuente: Geiger R y cols. Six-Minute Walk Test in Children and Adolescents. J Pediatr 2007;150:395-9

**Tabla 5. Escala de Borg modificada.**

	0 Sin disnea
	0,5 Muy, muy leve. apenas se nota
	1 Muy leve
	2 Leve
	3 Moderada
	4 Algo severa
	5 Severa
	6
	7 Muy severa
	8
	9
	10 Muy, muy severa (casi máximo)
	• Máxima

## vi. Saturación arterial de oxígeno

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

## vii. IgE total anual

Ver sección de Aspergillosis Broncopulmonar Alérgica.

## viii. Estudio bacteriológico de esputo

La muestra para cultivo bacteriológico corriente se debe tomar todos los meses. En los niños pequeños, se debe tomar la muestra mediante la asistencia kinésica mientras que en los niños mayores mediante





la tos autoinducida. Efectuar mensualmente en pacientes estables o cada vez que se presente una descompensación o exacerbación bronquial. Una muestra adecuada debe contener menos de 10 células epiteliales y más de 25 polimorfonucleares (PMN) por campo. Se puede inducir el esputo mediante la nebulización con solución hipertónica al 5-6% durante 10 minutos; si esta fracasa la obtención del esputo deberá ser mediante una muestra de hisopado faríngeo. Los requisitos para un confiable estudio bacteriológico se muestran en el anexo 2.

## C. Tratamiento

### 1. Kinesiterapia respiratoria

#### i. Terapias convencionales.

Es la principal herramienta del tratamiento respiratorio. Debe ser practicada en todos los pacientes por lo menos dos veces por día desde el momento del diagnóstico de la enfermedad de forma permanente y aumentar el número de intervenciones en los periodos de crisis o sobreinfección. Existen dispositivos de ayuda para una adecuada kinesiterapia como:

- PEP mask: Mascarilla con una válvula inspiratoria y otra espiratoria que ofrecen resistencias espiratorias variables. El nivel de presión espiratoria positiva es monitorizado a través de un manómetro.
- Flutter® y Acapella®: Dispositivos manuales que generan impulsos de presión positiva oscilatoria en la vía aérea al espirar a través de ellos.
- Chaleco vibrador. Chaleco inflable conectado a un compresor de pulsos, generando oscilación de alta frecuencia sobre la pared torácica.

#### ii. Dispositivo de tos asistida

No existe una recomendación formal para el uso de equipos de tos asistida en pacientes con fibrosis quística. En pacientes con EPOC y enfermedades neuromusculares más cifoescoliosis se ha demostrado beneficio en disminuir la disnea, reexpandir atelectasias<sup>37-39</sup> y en la resolución de insuficiencia respiratoria, en aquellos que presentan debilidad de la tos con VEF < 60% del valor predicho<sup>40-41</sup>, Pemax < de 60 cm de H<sub>2</sub>O y Peak flow tos (flujo pico de tos) < de 200 L/m. **(Grado 3 nivel B).**

Como homologación de las indicaciones descritas se recomienda el uso del dispositivo de tos asistida o cough assist como un complemento de la kinesioterapia en las exacerbaciones respiratorias de aquellos pacientes con FQ y compromiso funcional respiratorio moderado a severo (VEF1 < 70%) más aún si se verifica tos débil según los parámetros antes señalados y en aquellos pacientes usuarios de AVNI. "Estándares de atención reconocidos", (EAR).

### 2. Rehabilitación pulmonar

La rehabilitación pulmonar incluye una serie de estrategias que pretenden mantener o aumentar las capacidades físicas generales y específicas; considerando la intervención de un equipo multidisciplinario de profesionales, con planes individualizados para los pacientes según sus características propias. Los sujetos deben ser colaboradores<sup>42</sup>.

En niños con FQ, la actividad física ha sido asociada con un mejor pronóstico y aumento en la expectativa de vida; incrementa la tolerancia al ejercicio, mejora el fitness cardiorrespiratorio (capacidad para ejecutar actividades de la vida cotidiana sin quedar excesivamente cansado) y aumenta la resistencia de los músculos respiratorios.<sup>43-47</sup> **(Grado 3 nivel B).**

Se recomienda entrenamiento físico general con ejercicios aeróbicos, al menos 3 veces por semana por un mínimo de 30 minutos. Los mejores resultados han sido obtenidos en programas supervisados, con regímenes intermitentes y cargas iniciales de al menos 65% la carga máxima obtenida en la evaluación inicial; esta debe aumentarse progresivamente. Se pueden emplear la marcha, cicloergómetros, correas sin fin (treadmill) y camas elásticas. La natación es una estrategia bastante aceptada y atractiva para niños<sup>44-50</sup>. **(Grado 3 nivel B).**

El entrenamiento específico de los músculos respiratorios ha demostrado aumentar su fuerza y resistencia en niños con fibrosis quística<sup>51-54</sup>; por lo que se esperarían resultados clínicos favorables que no han sido demostrados categóricamente en la literatura actual. **(Grado 4 nivel C).**

Para la aplicación de un plan de entrenamiento muscular respiratorio se recomienda utilizar válvulas umbral (Threshold IMT y PEP); que mantienen constante la carga de entrenamiento, independiente del flujo que el paciente desarrolle.<sup>55</sup> **(Grado 1 nivel A).**

Sugerimos realizar entrenamiento muscular respiratorio en niños con Fibrosis quística que tengan registros de PiMax o PeMax inferiores a 60 cmH<sub>2</sub>O (14) y/o que se encuentren bajo el límite inferior de los valores de referencia según edad y sexo de Szeinberg<sup>56</sup>. En pacientes con Pimax igual o menor de 30 cmH<sub>2</sub>O, sugerimos comenzar con cargas de 20% de la Pimax y en la medida que supere en evaluaciones posteriores dicho valor, incrementar el nivel de carga a 30% de la Pimax correspondiente. En aquellos con Pimax inicial mayor de 30 cmH<sub>2</sub>O, iniciar el entrenamiento con cargas del 30% de Pimax y/o PeMax. Recomendamos un sistema tipo intervalo o en series, de duración progresiva (hasta que en una sesión se complete un tiempo máximo de 20 minutos); y con un período de descanso interseries no mayor a dos minutos. Sugerimos iniciar con 3 series de 3 minutos, con dos minutos de descanso entre cada serie. Cuando el paciente logre tolerar adecuadamente el esquema anterior, aumentar el tiempo de sobrecarga y el número de series hasta finalmente lograr las 4 series de 5 minutos de entrenamiento. Controlar presiones máximas en boca, a la segunda semana y luego mensualmente, durante las fases de mejoría de presiones máximas en boca, para aumentar gradualmente la carga y el tiempo de trabajo, siempre en relación al 30% de la PiMax y/o PeMax. En caso que el paciente no tolere las exigencias progresivas de cargas y tiempos, disminuir estas exigencias<sup>57</sup>. **(Nivel 6).**

Recomendamos un periodo mínimo de entrenamiento de 10 semanas. Los pacientes con presiones respiratorias máximas en boca persistentemente disminuidas, deben mantener el entrenamiento muscular respiratorio. En aquellos con resultados óptimos o normalización de valores de estas presiones, recomendamos evaluar periódicamente la PiMax, PeMax, Pims y/o tiempo límite; para determinar un reinicio del entrenamiento<sup>57</sup>. **(Nivel 6).**

Cada paciente debe contar con una pauta de entrenamiento diseñada en forma individual, donde se registrarán: la metodología, exigencias (días, cargas y tiempos) y factores que pudiesen haber afectado el proceso de entrenamiento.


**Tabla 6: Valores de PiMax y PeMax según edad y sexo, según Szeinberg.**
**Niños**

Edad	Talla (cms)	PIM (cm H2O)	PEM (cm H2O)
8-10,9	136+-10,9	116+-26	142+-25
11-13,9	151+-10	130+-16	176+-24
14-16,9	172+-8	126+-22	166+-44
17-20,9	179+-6	143+-12	204+-37
21-40	180+-7	123+-12	242+-41

**Niñas**

Edad	Talla (cms)	PIM (cm H2O)	PEM (cm H2O)
8-10,9	139+-7	104+-20	129+-29
11-13,9	154+-7	112+-20	138+-31
14-16,9	162+-6	109+-21	135+-29
17-20,9	164+-7	107+-25	138+-33
21-40	163+-8	91+-20	143+-36

En mayores de 50 años, 85-90% de los valores en adultos jóvenes.

**Deportes y recreación**

Realizar actividad física y deporte tan pronto como le sea posible, de preferencia deportes aeróbicos.

Aún cuando los protocolos de entrenamiento físico, generales y específicos, de la musculatura respiratoria y no respiratoria se indican en estas guías clínicas existe poca información consistente que demuestre claros beneficios clínicos y su efectividad aún es incierta.

Rehabilitación: Entrenamiento	
A	Utilidad del entrenamiento físico en pacientes con FQ del páncreas <sup>58</sup>
GRADO A, NIVEL 1a	

### 3. Tratamiento de las manifestaciones respiratorias

#### i. Tratamiento antibiótico en la exacerbación<sup>1,2</sup>

Debe plantearse la presencia de exacerbación y tomar cultivo de expectoración ante la presencia de dos o más de los siguientes síntomas y signos:

- Aumento de la tos y/o secreciones bronquiales.

- Cambio en el volumen, apariencia y color de la expectoración.
- Aparición de hemoptisis o expectoración hemoptoica.
- Aumento de la frecuencia respiratoria o de la disnea.
- Nuevos hallazgos en la auscultación pulmonar.
- Nuevos infiltrados en la radiografía de tórax.
- Deterioro de las pruebas de función pulmonar (caída de VEF1  $\geq 10\%$  y/o reducción de 2 o más puntos en la saturación de O<sub>2</sub>).
- Pérdida del apetito, decaimiento, baja de peso.
- Fatiga o disminución de la tolerancia al ejercicio.
- Fiebre > 380 (infrecuente en FQ).
- Leucocitosis y/o aumento de VHS.

Debe considerarse en el diagnóstico diferencial las etiologías virales durante períodos epidémicos.

Generalmente las exacerbaciones requieren tratamiento AB endovenoso, salvo aquellas leves en que la respuesta dentro de las primeras 48 horas de tratamiento oral es favorable. El diagnóstico de una exacerbación debe basarse en cambios clínicos sutiles, que permitirá abordar su tratamiento en forma ambulatoria.

La ausencia de fiebre y de hallazgos al examen pulmonar, no existir cambios en la radiografía de tórax y la presencia de un hemograma o reactantes de fase aguda dentro de la normalidad no descarta el diagnóstico.

La tabla siguiente resume diferentes parámetros destinados a categorizar la intensidad de una exacerbación.

**c. Tabla 7: Categorización Clínica de las exacerbaciones Respiratorias.**

Parámetro a evaluar	Exacerbación leve	Moderada	Severa
Cambios en cantidad y calidad secreciones bronquiales	Si	Si	Si
Semiología pulmonar obstructiva	Posible	SI	SI
Crepitaciones	NO	posible	SI
Hemoptisis	NO	NO	SI
Insuficiencia respiratoria aguda	NO	NO	SI
Cambios radiológicos (rellene alveolar, impactacion mucosa*, atelectasia)	NO	SI	SI
VEF < 10% valor basal	NO	SI	SI
TTO	Oral	EV ambulatorio u hospitalizado	EV Hosp.
		*Descartar ABPA	*Descartar ABPA



En el caso de una Infección viral sin síntomas respiratorios bajos o con síntomas leves (según tabla de categorización de exacerbaciones), se debe administrar antibióticos que cubran *S. aureus* y *H. influenzae* (amoxicilina/ácido clavulánico, como alternativa macrólidos).

Si hay antecedentes de infección por *P. aeruginosa* se puede usar ciprofloxacino por 2 semanas.

**Frente a infección por influenza iniciar en las primeras 48 hrs Oseltamivir (Tamiflu) cada 12 hr por 5 días.**

Frente a una exacerbación moderada, severa y en una exacerbación leve sin respuesta favorable dentro de las 48 horas de tratamiento con antibiótico oral, el paciente debe hospitalizarse en aislamiento, tomar cultivo de expectoración para estudio microbiológico. Es importante rotular la muestra con el diagnóstico de fibrosis quística para el estudio de sensibilidad y en el caso de pacientes con antecedentes de cultivos (+) a *P. aeruginosa* estudiar la presencia de cepas mucosas. El tratamiento antibiótico de inicio dependerá de los antecedentes de la pesquisa en los cultivos previos:

**a. Paciente con cultivos previos negativos:**

Cloxacilina + Amikacina + Ceftazidima hasta la llegada del cultivo. Si es positivo, el tratamiento debe adecuarse al microorganismo encontrado y su antibiograma (ver tratamiento específico, Tablas 9 y 10). Si es negativo, completar 2 semanas de tratamiento. Frente a la presencia de *Pseudomonas aeruginosa* siempre asociar 2 antibióticos.

**b. Paciente con cultivos previos positivos: iniciar según el resultado de su último cultivo:**

- *Staphylococcus aureus* meticilino sensible: Cloxacilina IV x 21 días. Se puede cambiar a vía oral después de la segunda semana.
- *Staphylococcus aureus* meticilino resistente: Vancomicina IV x 21 días.
- *Pseudomonas aeruginosa*: Asociar Ceftazidima + Amikacina, por vía IV, por un mínimo de 14 días.
- *Pseudomonas* resistente a Ceftazidima: Asociar 2 antibióticos de acuerdo a antibiograma.
- Microorganismos habituales (*Neumococo*, *Haemophilus* sp, *Moraxella*, *Streptococcus pyogenes*, etc): usar tratamiento convencional por 14 días.

**c. Antibióticos de excepción:**

- *Staphylococcus aureus* meticilino resistente, en alérgicos a Vancomicina: Linezolid por vía oral (o IV, si está disponible).
- *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente: Imipenem, Ticarcilina.
- En toda exacerbación se debe controlar con cultivos semanales durante el tratamiento.

**ii. Tratamiento de cultivo positivo sin exacerbación**

- Primera Infección por *Pseudomonas Aeruginosa* o *Staphylococcus Aureus* <sup>59</sup>

Tratar siempre en forma agresiva para evitar que la infección se haga crónica:

- *Pseudomonas aeruginosa*: Uso ambulatorio de Ciprofloxacino oral por 3 semanas. Si el cultivo de control continúa positivo tratar con Tobramicina nebulizada por 4 semanas. Si no hay mejoría hospitalizar y tratar igual que una exacerbación.
- *Staphylococcus aureus*: Cloxacilina o flucloxacilina por vía oral durante 3 semanas, asociado a cefadroxiilo o clindamicina oral. Como alternativas se puede usar amoxicilina/clavulánico o macrólidos (claritromicina o azitromicina). Si es meticilino resistente: hospitalizar y tratar con Vancomicina IV por 3 semanas.
- *Haemophilus influenzae*: amoxicilina/clavulánico por 30 días. Se debe evitar el uso de antibióticos orales de amplio espectro (cefalosporinas) por el mayor riesgo de colonización *P aeruginosa* mucoide.

#### - Infección Endobronquial Crónica

Se define como la presencia de **cultivos positivos en la mitad o más de las muestras durante los últimos 12 meses**. El tratamiento tiene como finalidad disminuir la carga bacteriana, pero no pretende necesariamente negativizar los cultivos (Tabla 7).

- *Pseudomonas aeruginosa*: Se usa tratamiento en ciclos de un mes, seguido de un mes de descanso: Tobramicina, por vía inhalatoria en forma permanente. En casos seleccionados, se hospitalizará el paciente en forma programada para tratamiento IV.
- *Staphylococcus aureus*: Se tratan sólo las exacerbaciones, no la infección crónica.

#### - Infección Intermitente

Se define como la presencia de **cultivos positivos en menos de la mitad de las muestras durante los últimos 12 meses**.

- *Pseudomonas aeruginosa*: Tratar como la primera infección.
- *Staphylococcus aureus*: Tratar igual que en la primera infección.

#### - Gérmenes Poco Habituales

- Gram negativo multirresistente: Tratar según sensibilidad por vía oral por 3- 4 semanas. Si el paciente presenta exacerbación usar vía intravenosa según sensibilidad.
- *Stenotrophomonas maltophilia*: Si es sintomática Cotrimoxazol es la mejor opción, alternativa cloramfenicol 2- 4 semanas. Los estudios de sensibilidad no siempre se correlacionan con respuesta clínica.
- *Burkholderia cepacia*: Tratar según sensibilidad los pacientes deben segregarse si están tratados ambulatoriamente o aislarse si están hospitalizados.
- Mycobacterias no TBC: Cuando crecen en el desgarro en general son comensales. Un solo aislamiento nunca debe tratarse. Deben usarse 3 drogas de acuerdo a la sensibilidad del germen por 12 a 18 meses. Nunca apurarse en la decisión, en la duda si el paciente esta infectado un tomografía pulmonar con nódulos pulmonares indica una alta posibilidad de infección.

**EN UN PACIENTE QUE NECESITE FRECUENTES TRATAMIENTO INTRAVENOSOS, DEBE USARSE CATÉTERES DE LARGA DURACIÓN.**



### iii. Uso de antibióticos profilácticos

Aún existe controversia sobre la real efectividad del uso de tratamiento antibiótico profiláctico oral contra *S. aureus* para prevenir la colonización de la vía aérea. Para efectos de esta guía clínica se tratarán sólo los pacientes con exacerbaciones, más no la infección crónica. Su indicación se ha asociado a colonización precoz por *Pseudomonas* en especial con el uso de antibiótico de amplio espectro como la cefalosporinas orales.

	<b>Tratamiento: Antibióticos orales – Profilaxis</b>
<b>D</b>	No se recomienda el tratamiento antibiótico profiláctico oral en el manejo de Fibrosis Quística del páncreas. <sup>1, 2, 60</sup>
	<b>GRADO D</b>

### iv. Tratamiento antibiótico inhalatorio

El uso de nebulizaciones con antibióticos, preferentemente Tobramicina, tiene efectos benéficos sobre la función pulmonar y en la disminución de las exacerbaciones infecciosas pulmonares. El mayor impacto se observa después de los 6 meses de tratamiento. La eficacia en tratamientos a largo plazo es incierta y los efectos adversos no son severos.

	<b>Tratamiento antibiótico inhalatorio</b>
<b>A</b>	Eficiencia de la administración de antibióticos por vía inhalatoria en el tratamiento de la Fibrosis Quística del Páncreas <sup>1, 2, 61</sup>
	<b>GRADO A, NIVEL 1a</b>

**Tabla 8. Terapia antibiótica en aerosol en Fibrosis Quística (Usar compresor y nebulizador PARI LC Plus).**

Antibiótico	Dosis c/12 h.	Sólo/Asoc.	Vía	Duración
Tobramicina*	300 mg	Ampolla 5 ml sin diluir	Nebulización	10 min
Gentamicina	80 mg	Diluida en S. Fisiol 2-4 ml	Nebulización	5-10 min

\* Usar meses alternados.

### v. Broncodilatadores

#### - Beta<sub>2</sub> Agonistas de Acción Corta

Deben usarse en aerosol presurizado con aerocámara antes de kinesiterapia, tratamientos nebulizados y ejercicio, como también a libre demanda en aquellos pacientes que presentan clínicamente sibilancias y que demuestran respuesta broncodilatadora significativa.

**- Beta<sub>2</sub> Agonistas de Acción Prolongada**

Utilizar en aerosol presurizado con aerocámara, asociado a corticoide Inhalado, en mayores de 2 años, en los casos de hiperreactividad bronquial grave y se demuestren beneficios clínicos y/o funcionales.

Los broncodilatadores en tratamiento de mantención han demostrado una tendencia hacia la mejoría de la función pulmonar pero no se recomiendan en forma rutinaria. La mayoría de los resultados han sido evaluados midiendo el efecto en la función pulmonar a corto plazo.

	<b>Tratamiento broncodilatador: exacerbaciones</b>
<b>B</b>	Utilidad de los broncodilatadores beta agonistas en exacerbaciones agudas de la Fibrosis Quística del Páncreas <sup>1, 2</sup>
	<b>GRADO B, NIVEL 1b</b>
	<b>Tratamiento broncodilatador: mantención</b>
<b>D</b>	Utilidad de los broncodilatadores beta agonistas utilizados a largo plazo en el tratamiento de la Fibrosis Quística del Páncreas <sup>2, 62</sup>
	<b>GRADO D, NIVEL 1b</b>

1. Los Beta agonistas de acción corta deben ser considerados en exacerbaciones agudas de la FQ <sup>1</sup>	
Nivel de Evidencia	1b
Grado de Efectividad	Efectivo
Seguridad	En algunos pacientes se podría presentar un deterioro de la función pulmonar
Grado de Recomendación	B

2. Los Broncodilatadores beta agonistas se pueden utilizar a largo plazo en el tratamiento de la Fibrosis quística <sup>2, 62, 63</sup>	
Nivel de Evidencia	1b
Grado de Efectividad	Incierto
Seguridad	En algunos pacientes se podría presentar un deterioro de la función pulmonar
Grado de Recomendación	D Faltan estudios con diseño más apropiado para determinar la utilidad del uso de broncodilatadores en forma crónica





## vi. Corticoides

### - Corticoides sistémicos

Usar en obstrucción aguda severa de la vía aérea como cura corta de 5-7 días, en dosis de 1-2 mg/kg/día de prednisona con tope de 40 mg/día, en dosis única matinal.

Los esteroides orales equivalentes a 2 mg/kg de prednisona en días alternos son efectivos en mejorar la función pulmonar y la calidad de vida en tratamientos prolongados, disminuyendo el número de exacerbaciones infecciosas; sin embargo están asociados a graves efectos secundarios graves que contraindican su uso rutinario, salvo en las exacerbaciones o en el tratamiento de la ABPA demostrada.

### Uso prolongado

Aspergillosis broncopulmonar alérgica (ver)

Broncoespasmo severo intratable: 2 mg/kg/día con tope de 40 mg/día; reducir lo más pronto posible dependiendo de la respuesta, pasar a dosis cada 48 hrs.

### Cuidado Terminal

Se debe estar atento a los efectos colaterales y en especial a desencadenar diabetes, retraso del crecimiento, hipertensión, cataratas y osteoporosis.

	<b>Tratamiento: Corticoides orales</b>
<b>B</b>	Utilidad de los corticoides orales en el tratamiento de la Fibrosis Quística del Páncreas <sup>1, 2, 64</sup>
	<b>GRADO B, NIVEL 1a</b>

### - Corticoides inhalatorios

Indicado en pacientes con hiperreactividad bronquial demostrada.

El uso rutinario de corticoides inhalados en FQ es inefectivo, los resultados demuestran que pese a no tener efectos adversos no presentan utilidad salvo en pacientes con hipereactividad bronquial o asma demostrada.

	<b>Tratamiento: Corticoides inhalados</b>
<b>A</b>	Efectividad de los corticoides por vía inhalatoria en el tratamiento de la Fibrosis Quística del Páncreas <sup>1, 2, 65</sup>
	<b>GRADO A, NIVEL 1a</b>

## vii. Mucolíticos

### - DNasa (Viscozyme<sup>MR</sup>)

a) Usar en exacerbaciones durante la hospitalización, independientemente de la edad

b) Uso crónico en pacientes estables: Indicado en los siguientes casos:

- Pacientes de 6 años o más, capaces de realizar pruebas de función pulmonar reproducibles (variabilidad entre test < 5%).
- $VEF_1 \geq 40\%$  del esperado.
- Deterioro de al menos 10% en su función pulmonar basal, corroborado durante 3 meses en pruebas mensuales.
- Pacientes que cumplan estrictamente la terapia convencional.

La dosis a emplearse será 2,5 mg (2,5 ml) sin diluir, en nebulizador PARI LC jet plus hasta que se consuma todo (10-15 minutos) en días alternos. Previa a la nebulización debe administrarse 2 puff de Beta<sub>2</sub> agonista y posterior a ella (no más de 2 horas), una sesión de kinesiterapia. Luego de 2 meses, durante un periodo de estabilidad, debe evaluarse la respuesta clínica y funcional. Si no continúa la caída o si hay mejoría de la función pulmonar se debe continuar y reevaluar a los 3 y 6 meses. Si continúa el deterioro, se suspende tratamiento por falta de respuesta. Los efectos adversos son leves e infrecuentes, como alteraciones de la voz, faringitis, edema facial, malestar gástrico y rash alérgico; estos efectos son transitorios y no constituyen indicación de suspensión de la droga. En algunos casos se ha reportado empeoramiento en las pruebas de función pulmonar.

La respuesta al tratamiento y su continuidad debe ser evaluada con espirometría de control a los 3 meses de su inicio. Debe ser continuado sólo en aquellos pacientes con mejoría demostrada del  $VEF_1$ .

No existe evidencia clara que demuestre disminución en las exacerbaciones infecciosas o en la mortalidad.

	<b>Tratamiento: Mucolíticos</b>
<b>A</b>	rhDNase en el tratamiento de la Fibrosis Quística del Páncreas. <sup>66</sup>
	<b>GRADO A, NIVEL 1a</b>

### - Solución Hipertónica al 7%

Las nebulizaciones con soluciones hipertónicas son una estrategia terapéutica que puede mejorar el clearance mucociliar y el  $VEF_1$ , cuyos efectos clínicos y funcionales aparentemente no superan a la administración de DNasa pero el costo es significativamente menor. En la gran mayoría de los enfermos no tiene efectos adversos o estos son menores.

La secuencia para su administración será (en los pacientes que usan más de un fármaco por vía inhalatoria): primero Beta<sub>2</sub> agonista, luego DNasa, luego kinesiterapia y finalmente antibiótico.



- Es una alternativa barata y segura.
- Se prepara con solución de NaCl al 10% (2/3) diluida con agua bidestilada (1/3). De la solución hipertónica al 7% nebulizar 4 ml 2 veces al día.
- Usar sola o alternada con a DNasa.
- Medir con función pulmonar a los 3 meses y continuar dependiendo del resultado.

	<b>Tratamiento: Solución salina hipertónica</b>
<b>A</b>	Utilidad de la solución salina hipertónica en el tratamiento de la Fibrosis Quística del páncreas. <sup>1, 2, 67</sup>
	<b>GRADO A, NIVEL 1a</b>

#### - Otros mucolíticos (orales o inhalatorios)

No tienen indicación en FQ.

#### viii. Antinflamatorios: Azitromicina

Su beneficio se relaciona con un efecto antiinflamatorio en la vía aérea y no con sus propiedades como antibiótico, ha demostrado disminuir la tasa de exacerbaciones infecciosas y mejorar la función pulmonar en adultos y fundamentalmente en niños<sup>1, 2, 68-70</sup>.

Indicar en pacientes que tengan o hayan tenido infección por *Pseudomonas aeruginosa*. Usar tres veces por semana, una vez al día, en las siguientes dosis:

- < 25 kg: 10 mg/kg/día
- 25-40 kg: 250 mg/día
- > 40 kg: 500 mg/día

## D. Complicaciones Respiratorias de la Fibrosis Quística

1. **Insuficiencia respiratoria:** Tratamiento convencional.

2. **Dolor torácico:** El dolor torácico inespecífico es generalmente de origen músculo-esquelético y raramente se origina en el pulmón o pleura. Su tratamiento es sintomático (analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos).

3. **Neumotórax y neumomediastino:** Se manifiesta como dolor torácico unilateral, de inicio brusco. Se diagnostica con una Radiografía de tórax de pie. El tratamiento debe hacerse en forma habitual.

4. **Hemoptisis:**

- Hospitalizar.

- Suspender drogas potencialmente hemorrágicas o irritantes de vía aérea (aspirina, antibióticos aerosolizados, etc).
- Reposo en decúbito supino con cabecera levantada a 30°. Si es posible determinar el sitio de sangramiento, colocar en decúbito lateral con el sitio sangrante hacia abajo.
- Oxígeno terapia según necesidad.
- Suspender la kinesiterapia respiratoria.
- Tomar hematocrito, hemoglobina y *screening* de coagulación.
- Administrar vitamina K por vía IM (0,5 mg/kg dosis máxima 10 mg) en espera de exámenes y ácido tranexámico (Espencil<sup>MR</sup>) 30-50 mg/kg/día, fraccionados cada 6-8 horas, por vía IV.
- Transfusión sanguínea en caso de hemoptisis masiva, con signos de inestabilidad hemodinámica.
- Si la hemorragia persiste, en un paciente hemodinámicamente estable, realizar endoscopia para ubicar sitio de sangramiento a fin de programar angiografía selectiva con embolización o eventualmente cirugía.

### 5. Aspergillosis Broncopulmonar Alérgica:

Diagnóstico difícil dado que la mayoría de los criterios pueden estar presentes sin tener la enfermedad:

- Sospecha diagnóstica: Deterioro clínico agudo o subagudo no atribuible a otra etiología.
- Criterios diagnósticos.
  - a. IgE total > 1000 UI (Alto valor diagnóstico).
  - b. Alza de los niveles > 4 v el basal que caen con el uso de corticoides.
  - c. Test cutáneo o IgE específica (+) a *Aspergillus fumigatus* (alto valor diagnóstico).
  - d. Anticuerpos IgG positivos a *Aspergillus* (bajo valor diagnóstico).
  - e. Nuevas imágenes radiológicas (bajo valor diagnóstico).
  - f. TAC con bronquiectasia central.
  - g. Si la IgE total anual es > 500 UI se debe solicitar IgE específica.
- Tratamiento
  - Corticosteroides sistémicos: Constituye el tratamiento principal.
  - Prednisona: 2 mg/kg/día (máximo 40 mg diarios) por 2 semanas, luego 1 mg/kg/día por 2 semanas. Reevaluar la respuesta con IgE y Rx de tórax y luego pasar a días alternos por 4-6 meses. La reducción de la dosis dependerá de la respuesta clínica y serológica (IgE total). Puede haber recaída al 2º- 3º año necesitando dosis altas por periodos mas largos de tiempo.
  - Tratamiento antifúngico: Usado de rutina junto con los corticoides.
    - Itraconazole: 5 mg/kg/día, 1 dosis en menores de 12 años con un máximo de 400 mg y 200 mg en mayores de 12 años mientras este con corticoides. Vigilar función renal y hepática (Tabla 8).  
Se absorbe mal y por tanto dar con cítricos (jugo de naranja) y con el estomago vacío.
    - Voriconazol es nueva alternativa con mejor absorción y no se Afecta con el pH.
    - Anfotericina B nebulizada se usa en casos difíciles:  
5-10 mg x 2v al día después de KNT y previamente usar beta<sub>2</sub> agonista.


**Tabla 9: Alternativas de antibióticos orales en Fibrosis Quística.**

Antibióticos	Dosis (mg/kg/día)	N° Dosis/día	Patógenos
Ciprofloxacino	20 - 30 (máx. 1,5 gr/día)	2	PA, SA, HI
Cloxacilina	200 (máx. 3 gr/día)	4	SA
Flucloxacilina	100 (máx. 2 gr/día)	3	SA
Amoxicilina + Acido Clavulánico	100 (máx. 2 gr/día)	3	HI, MC
Clindamicina	20-40 (máx. 1 gr/día)		
Linezolid*	<5 años: 10 >5 años: 20 (máx. 1.2 g/día)	3 2	SAMR SAMR

PA: Pseudomonas aeruginosa; SA: Staphylococcus aureus; SAMR: SA metilino resistente;

HI: Haemophilus influenzae; MC: Moraxella catarrhalis;

(\*) Uso excepcional, sólo en Staphylococcus multirresistente, alergia a vancomicina o para evitar hospitalización en pacientes adultos.

**Tabla 10: Tratamiento antibiótico parenteral en la exacerbación pulmonar de la FQ.**

Antibióticos	Dosis (mg/kg/día) Vía intravenosa	N° Dosis/día	Patógenos
Aminoglucósidos			
Amikacina	30 (max. 1 gr/día)	1	PA, SA, HI
Gentamicina	10-12 mg/k/día	1	
Penicilinas			
Cloxacilina	200 (max. 8 gr/día)	4	SA
Cefalosporinas			
Ceftazidima	200 (max. 8 gr/día)	4	PA, BC, HI
Medicamentos de 2ª elección			
Vancomicina	60 (max. 2 gr/día)	3-4	SAMR
Imipenem	60-100 (max. 3 gr/día)	3-4	PA resistente
Clindamicina	20-40 (max. 2,4 gr/día)	3-4	SA o Anaerobios

PA: Pseudomonas aeruginosa; SA: Staphylococcus aureus; SAMR: SA metilino resistente; HI: Haemophilus influenzae;

BC: Burkholderia cepacia.

**Tabla 11: Terapia antibiótica en aerosol en Fibrosis Quística.**

(Usar compresor y nebulizador PARI LCplus)

Antibiótico	Dosis c/12 horas	Sólo/Asociado	Vía	Duración
Tobramicina*	300 mg	Ampolla 5 ml sin diluir	Nebulización	10 min
Gentamicina	80 mg	Diluida en S. Fisiol 2-4 ml	Nebulización	5-10 min

\* Usar mes por medio.

**Tabla 12: Antifúngicos orales en Fibrosis Quística.**

Antibióticos	Dosis (mg/kg/día)	N° Dosis/día	Patógenos
Itraconazol	5 (max. 400 mg/día)	2	ABPA resistente a esteroides

ABPA: Aspergilosis Broncopulmonar alérgica.

## E. Laboratorio Microbiológico en FQ

### Requisitos para el laboratorio

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

### Muestras

- Expectoración, hisopado orofaríngeo (en lactantes y niños que no expectoran), lavado broncoalveolar.
- De excepción: Biopsia pulmonar, punción transtraqueal o punción pulmonar percutánea.

### Técnica

- Hisopado orofaríngeo: Utilizar una tórula gruesa desde la pared posterior de la faringe pasando sobre las amígdalas. Colocar en frasco estéril con o sin medio de transporte.
- Expectoración: Aseo de la cavidad oral previa a la toma. Hacer una inspiración profunda y un esfuerzo de tos evitando contaminación con saliva. Si el paciente no es capaz debe ser tomado con kinesiólogo. Colocar en frasco estéril de boca ancha sin medio de transporte. Una alternativa es el esputo inducido (solución hipertónica).
- Lavado Broncoalveolar: Los anestésicos locales pueden inhibir crecimiento bacteriano, por tanto la muestra debe procesarse rápidamente.

### Transporte de la muestra

Rápido (idealmente menor a 3 horas) y procesar inmediatamente o guardar a 4°C. Identificar la muestra como: FQ (para procesamiento especial).

### Procesamiento de la muestra

Estudio de gram: Evaluar la calidad de la muestra, mediante la presencia de células descamativas mas de 10 células por campo y la probabilidad del agente etiológico.

**Cultivos** (ver Tabla 13)

### Test susceptibilidad

- *P. aeruginosa* y *cepacia*: Difusión con disco Kirby-Bauer.
- *Haemophilus influenzae*: Producción de B-lactamasa.
- *Staphylococcus aureus*: Resistencia a la oxacilina.



### Test especiales de susceptibilidad y test de sinergia

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

**Tabla 13.- Medios de cultivo específico en Fibrosis Quística.**

Agente	Medios de cultivo
<i>S. aureus</i>	Agar manitol salado
<i>H. influenzae</i>	Agar chocolate + Bacitracina
<i>P. aeruginosa</i>	Agar Mac Conkey
<i>B. cepacia</i>	PC agar: Pseudomonas cepacia agar BCSA: agar selectivo B. cepacia OFPBL agar: oxidativo/fermentativo, polimixina B, bacitracina, lactosa Requiere confirmación de un laboratorio de referencia
<i>S. maltophilia</i>	Agar Mac Conkey Agar VIA: Agar manitol + Vancomicina + Imipenem + anfotericina B
<i>A. xyloSIDans</i>	Agar Mac Conkey
Mycobacterias no TBC	Medios cultivo especiales (Agar Lowenstein-Jensen o Agar Middelbrook) Crecimiento lento Descontaminación con NaOH 1% y ácido oxálico 5%

## F. Otros Tratamientos

### 1. Indicaciones para la oxigenoterapia ambulatoria

Según protocolo del programa oxígeno ambulatorio.

### 2. Indicaciones para la ventilación mecánica domiciliar no invasiva

La VNI es útil en pacientes con FQ de moderada a severa que requieren oxígeno nocturno, su indicación combinada mejora el intercambio gaseoso durante el sueño en mayor grado que la oxigenoterapia exclusiva. Es una indicación recomendable en pacientes en espera de trasplante de pulmón como VNI nocturna. Puede jugar un rol complementario en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda secundaria a exacerbaciones infecciosas y en aquellos pacientes con tos pobre y debilidad muscular tiene un rol complementario en la kinesiterapia.

	<b>Tratamiento: Asistencia ventilatoria no invasiva</b>
<b>A</b>	Utilidad de la ventilación mecánica no invasiva en el las crisis severas de pacientes con Fibrosis Quística del Páncreas <sup>71, 72</sup>
	<b>GRADO A, NIVEL 1a</b>

### 3. Trasplante pulmonar

El trasplante Pulmonar es la terapia mas agresiva para la etapa terminal de la Fibrosis Quística considerando especialmente que en el 80% de los pacientes la causa de muerte es la falla respiratoria. La FQ es la tercera indicación para trasplante pulmonar después de EPOC y Fibrosis Pulmonar Idiopática y representa el 29% de los trasplantes bipulmonares y el 15% de los 1.000 trasplantes pulmonares que se hacen anualmente en Estados Unidos. La indicación primaria de trasplante se hace cuando el paciente tiene una enfermedad terminal y se han agotado todas las otras opciones terapéuticas. El objetivo secundario es mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

En nuestro país es un procedimiento de excepción que debe ser evaluado en cada caso por un equipo multidisciplinario. Se puede considerar en pacientes en condición estable y con  $VEF_1$  inferior a 30%<sup>73</sup>.

#### Indicaciones

1.  $FEV_1 \leq 30\%$  del predicho con:
  - Deterioro progresivo de la función pulmonar
  - Aumento del número de hospitalizaciones
  - Hemoptisis masiva
  - Neumotórax recurrente
  - Desnutrición progresiva
  - Caída rápida del  $FEV_1$
2. Hipoxemia:  $PaO_2 < 55$  mmHg
3. Hipercapnia:  $PaCO_2 > 50$  mmHg
4. Pronóstico de sobrevida estimada  $< 50\%$  a 2 años
5. Interconsulta más precoz en mujeres que tienen peor pronóstico

#### Contraindicaciones absolutas

1. Infecciones: VIH-Hepatitis B o C, Tuberculosis
2. Disfunción orgánica mayor
3. Enfermedad cardiovascular severa
4. Enfermedad hepática: Hepatitis infecciosa C
5. Insuficiencia renal: Clearance creatinina  $< 50$  ml/min
6. Compromiso de otros órganos mayores
7. Disfunción familiar (no cumplimiento de tratamiento)





### Contraindicaciones relativas

1. Colonización con *Estenotrofomonas maltophilia*
2. Osteoporosis sintomática
3. Artropatía relacionada a FQ
4. Infección por hongos o micobacterias atípicas
5. Xifoescoliosis severa
6. Uso de altas dosis de corticoides
7. Desnutrición u obesidad
8. Ventilación mecánica
9. Problemas psicosociales
10. Drogadicción

### Complicaciones post trasplante

1. Bronquiolitis obliterante (causa principal)
2. Rechazo agudo
3. Infección: viral, bacteriana, hongos y protozoos
4. Toxicidad por inmunosupresores:
  - a. Nefrotoxicidad
  - b. Hipertensión
  - c. Hirsutismo
  - d. Hiperplasia gingival
5. Diabetes
6. Hiperlipidemia
7. Enfermedad linfoproliferativa post-transplante (EBV)
8. Convulsiones

# IV. ASPECTOS NUTRICIONALES Y GASTROENTEROLÓGICOS DE LA FIBROSIS QUÍSTICA<sup>1</sup>

---

## A. Introducción

Los pacientes con Fibrosis Quística presentan una alta prevalencia de desnutrición aguda y crónica, condicionadas por la interacción de variados mecanismos que habitualmente coexisten y se potencian entre sí. Los principales son la baja ingesta alimentaria, el alto requerimiento calórico secundario a exacerbaciones y las pérdidas aumentadas a través de las deposiciones. Es necesario considerar además el potencial genético de crecimiento del niño y su ritmo de progresión en forma individualizada.

Se ha demostrado una clara asociación entre el estado nutricional y la sobrevida de los pacientes portadores de FQ; La desnutrición se asocia a mayor morbilidad y deterioro de la función pulmonar, a la vez que la recuperación nutricional puede favorecer una mejoría de la función pulmonar y de la respuesta inmunológica a infecciones intercurrentes.

Un buen manejo nutricional constituye así parte fundamental del tratamiento integral de estos pacientes y el objetivo principal de él es lograr un crecimiento y desarrollo normales. A través de una adecuada monitorización es posible desarrollar estrategias preventivas y de intervención precoz en aquellos pacientes que presenten compromiso nutricional.

Aunque la monitorización siempre debe ser regular, existen períodos críticos en que el aspecto nutricional debe ser especialmente considerado:

- Los primeros 12 meses después de hecho el diagnóstico de FQ.
- El primer año de vida en los lactantes diagnosticados precozmente, hasta que alcancen un ritmo de crecimiento normal en peso, talla y circunferencia craneana.
- Período peri-pubertad: 9 a 16 años en niñas y 12 a 18 en niños.
- Durante exacerbaciones y/o sobreinfecciones: Mayores requerimientos y pérdidas, menor ingesta: alto riesgo nutricional.
- Períodos de tratamiento efectivo y buen control del aspecto respiratorio son de gran rendimiento en la intervención nutricional.
- La consignada es la frecuencia mínima. En períodos críticos, de mayor riesgo o de crecimiento insatisfactorio, los controles deben ser más seguidos (mensuales).
- La evaluación será realizada por médico especialista en nutrición o pediatra general al diagnóstico, posteriormente, cada 3 meses puede ser alternada con nutricionista.


**Tabla 14: Frecuencia de evaluaciones nutricionales.**

Frecuencia de evaluaciones nutricionales			
Medición	Al diagnóstico	Cada tres meses	Semestral
Peso	X	X	
Longitud/Estatura	X	X	
P. Craneano (hasta los 2 años)	X	X	
P. Braquial	X	X	
Pliegues cutáneos	X	X	
Maduración puberal			X
Evaluación de ingesta (24 h)	X		X
Guía anticipatoria, dietaria y de hábitos alimentarios	X	X	

## B. Evaluación Clínica Digestiva y Nutricional

### 1. Anamnesis

#### Anamnesis Actual:

- General:
  - Hábitos y horarios de alimentación,
  - Apetito y sus fluctuaciones,
  - Grado de rechazo, intolerancia y preferencias de alimentos.
- Específica nutricional:
  - Estimar la ingesta diaria: Composición, preparación y aceptación de las fórmulas lácteas y comidas.
  - Suplementos, medicinas alternativas u otros complementos.
  - Enzimas pancreáticas: Horarios y método, unidades de Lipasa con cada alimentación. Calcular unidades/Kg./día.
  - Otros medicamentos (y su cumplimiento): Vitaminas hidro y liposolubles, suplementos minerales, antibióticos, corticoesteroides, bloqueadores H2 del ácido gástrico.
- Síntomas Digestivos:
  - Pirosis y Epigastralgia.
  - Vómitos secundarios a retraso del vaciamiento gástrico, a deglución de secreciones e hipersecreción ácida gástrica.
  - Dolor periumbilical y distensión abdominal secundarios a malabsorción de grasas, o por enteropatía secundaria a sobrepoblación bacteriana.
  - Dolor hipogástrico: En pacientes de mayor edad sospechar colopatía fibrosante secundaria a dosis altas de enzimas (inflamación y estenosis del colon derecho). El Síndrome de Obstrucción Intestinal Distal puede simular una apendicitis aguda y/o producir obstrucción intestinal.
  - Constipación: Generalmente subclínica, se detecta a la palpación abdominal.
  - Dolor en Hipocondrio derecho: evaluar la posibilidad de litiasis biliar.

### Anamnesis Remota:

- Personal:
  - Historia alimentaria previa.
  - Hábitos: De alimentación y de actividad física.
  - Patologías conocidas: respiratorias, digestivas u otras.
- Familiar:
  - Factores psicosociales (Actitud, entorno, cuidadores).
  - Tallas materna y paterna, antecedentes talla familiar.

## 2. Examen físico:

### Examen Físico General:

Valorar el aspecto global del niño, evaluar masas musculares y masa grasa, detectar signos de carencias específicas (piel, mucosas, fanéreos), en piel buscar arañas vasculares y evaluar desarrollo puberal mediante estadios de Tanner.

### Antropometría:

Pesar y medir correctamente al paciente, construir curvas de crecimiento y actualizarlas en forma periódica, usando como referencia los patrones de OMS en menores de 5 años y CDC-NCHS/2000 en mayores de 5 años, según normativa ministerial. Calcular los índices antropométricos y evaluarlos en forma integrada:

**Tabla 15: Índices antropométricos.**

Índice	Aplicación Interpretación	Cálculo y Rango normal
P/E	En menores de 1año de edad.	$\%P/E = (\text{peso real} / \text{peso ideal}) \times 100$ VN: 90-110%
T/E	En todos. Detectar precozmente cambios en la velocidad de crecimiento. Evaluar en relación a talla parental.	$\%T/E = (\text{talla real} / \text{talla ideal}) \times 100$ VN: 95-105%
P/T	En < 6 años. Indica adecuación de peso para la talla.	$\%P/T = (\text{peso real} / \text{peso esperado para su talla}) \times 100$ VN: 90-110%
IMC	En > 6 años Indica adecuación de peso para la talla	$IMC = (\text{Peso en Kg.} / \text{Talla en m}^2)$ VN: Pc 10- 85

### Mediciones complementarias:

Permiten estimar la composición corporal (masa magra y masa grasa), y guiar ajustes en el manejo nutricional. La estimación clínica de composición corporal puede ser más sensible que T/E y P/T para la detección precoz de déficit en masa grasa y magra en niños con FQ. Son el perímetro braquial (masa magra) y los pliegues cutáneos (masa grasa), con tablas de referencia de Frisancho.


**Tabla 16: Definición de Riesgo y Falla Nutricional en FQ.**

Estado nutricional	T/E	P/T	IMC	Conducta
Aceptable	Crecimiento normal (-1 a +1DS)	90% - 110% o -1 a +1 DS	Pc 25-85	Monitorizar
En riesgo *	Crecimiento Menor a su potencial genético	≥90% pero: Peso estacionario o baja ponderal #	Pc10-25	Estudiar, apoyo nutricional precoz
Falla nutricional	< -2DS < Pc5	< 90% < Pc 10	< Pc 10	Tratar

\* Incluir retraso puberal: Tanner I mamas en niñas de ≥13años, ausencia de menarquía en niñas ≥16 a y Tanner I en hombres ≥14 años.

# Baja ponderal durante 2 meses o peso estacionario durante 3 meses (en < 5 años de edad) o 6 meses (en > 5 años de edad).

### Examen Físico Segmentario:

En particular en abdomen:

- Circulación venosa colateral en pared abdominal.
- Tamaño del bazo (hipertensión portal).
- Hígado: La primera manifestación de su compromiso suele ser la hepatomegalia y posteriormente, en un hígado cirrótico, su aumento de consistencia.
- Palpación de deposiciones duras: Frecuente en los niños mayores, debe prevenirse la impactación fecal como un paso previo a evitar la obstrucción intestinal funcional. Presencia de masa en Colon derecho, sensibilidad.

## C. Evaluación de Laboratorio Nutricional y Digestiva

Dentro de la evaluación de los pacientes con FQ, los exámenes de laboratorio nos permiten complementar el diagnóstico nutricional, adecuar el manejo, detectar deficiencias nutricionales y monitorizar tratamiento.

Durante el primer año de vida y en pacientes que cursen con formas severas de la enfermedad o desnutrición, puede ser necesario controlar exámenes con mayor frecuencia.

Entre el 85 - 90% de los pacientes presentan insuficiencia pancreática, la cual debe ser corroborada al inicio del proceso diagnóstico mediante la determinación de Elastasa en materia fecal. Este examen detecta una proteína pancreática humana específica en deposiciones, y no se altera por la suplementación enzimática.

### Test de Elastasa fecal:

Su determinación se efectuará sólo en centros de referencia dispuestos por el Ministerio de Salud. Si la muestra no se ha expuesto al sol puede enviarse dentro de las 24 hrs. de su emisión; si han pasado más de 24 horas, el envío de la muestra debe ser en frío (-3°). El volumen necesario es menor a 1 gramo.

El método es confiable a partir de los 3 días de vida en niños de término y posterior a las 2 semanas de vida en los de pretérmino, rangos etéreos en que el examen de electrolitos en sudor es muy difícil de realizar. Las muestras de meconio no son válidas.

**Clasificación de suficiencia pancreática según valor de Elastasa Fecal.**

Medición (mcg/gr deposición)	Interpretación
>200	Normal
100 - 200	Insuficiencia Pancreática Leve
< 100	Insuficiencia Pancreática Severa

**Esteatocrito ácido de deposiciones:**

Método de tamizaje para detectar esteatorrea, mide en forma indirecta insuficiencia pancreática y no constituye un examen diagnóstico inicial de ella. En un paciente con FQ puede elevarse también por compromiso hepático, sobredesarrollo bacteriano, otras comorbilidades intestinales o por exceso de ingesta grasa.

Es útil en el seguimiento de los pacientes con insuficiencia pancreática y mal progreso pondo estatural, para adecuar la dosis de terapia enzimática de reemplazo. Previamente es necesario verificar una ingesta alimentaria adecuada, sin exceso en ingesta grasa, haber descartado otras causas de malnutrición (ver tabla ) y considerado el uso de inhibidores de la secreción ácida gástrica.

Valor normal: <5%.

**Tabla 17: Exámenes de laboratorio en la evaluación nutricional y digestiva de pacientes con Fibrosis Quística.**

Exámenes	Frecuencia
Hemograma	Semestral
Proteínas totales/Albúmina	
Calcio/fósforo	
Hierro/ferritina	
Pruebas de función hepática	
Protrombina	
Electrolitos plasmáticos <sup>1</sup>	
Colesterol total/triglicéridos	Anual
Niveles plasmáticos vitaminas A, E y D	
Ácidos grasos esenciales	
TTOG <sup>2</sup>	
Densitometría ósea DEXA (L1-L4) <sup>3</sup>	
Test de Elastasa Fecal (en pacientes con suficiencia pancreática)	

1 En menores de un año.

2 Frecuencia anual sobre los 10 años.

3 Niños sobre 8 años con factores de riesgo: enfermedad pulmonar en etapa terminal, antecedente de fracturas asociado con actividad de bajo impacto, uso crónico de corticoides, retardo de desarrollo puberal, desnutrición, candidato a trasplante.



**Tabla 18: Exámenes de laboratorio digestivos específicos, según patología asociada, en pacientes con Fibrosis Quística.**

Examen	Objetivo	Frecuencia
Ultrasonografía abdominal	Detección de hepatopatía crónica, hígado graso y litiasis biliar	anual
Eco ñ doppler hepático	Pacientes con compromiso hepático, detectar HTPortal	anual
Endoscopia Digestiva	RGE, epigastralgia	SOS
	Detectar várices esofágicas si existe compromiso hepático	anual
Ph metría de 24 horas	RGE	SOS
Tomografía Computada de Abdomen	Según hallazgos de ecografía, para precisar diagnóstico	SOS

## D. Manejo Gastroenterológico y Nutricional

### 1. Generalidades

El tratamiento de los pacientes con Fibrosis quística es personalizado, las guías aquí planteadas deben adaptarse a cada paciente en particular, considerando la familia del paciente como un componente fundamental en el tratamiento, a quienes es necesario educar, apoyar y acompañar, en el marco de un equipo interdisciplinario.

Un enfoque anticipatorio permitirá además su preparación y la aceptación informada de las diferentes alternativas terapéuticas que en el curso de la enfermedad se vayan presentando.

### 2. Tratamiento de la insuficiencia pancreática

Terapia de reemplazo enzimático:

Si bien existe una dosis establecida como guía para el inicio de su prescripción, existen variaciones individuales que deben ser tomadas en cuenta, tales como síntomas abdominales, características de las deposiciones, tipo de comida etc.

- Lactantes: 1000 - 2000 U de Lipasa por cada 120 cc de fórmula o alimentación al pecho.
- Niños < 4 años: 1000 U de Lipasa/Kg. de peso para cada comida y 500 U/kg. para cada colación.
- Niños > 4 años: 500 U de Lipasa/kg. para cada comida y 250/kg. para cada colación.

Si se requiere dosis mayores de 2.500 U/Kg./comida otros factores deberán ser revisados:

- Baja adherencia al tratamiento.
- Enzimas inactivas (antigua data), o no guardadas en lugar fresco.

- Ingesta excesiva de jugos, ingestión de comidas rápidas ricas en grasas.
- Tiempo de alimentación mayor de 45 minutos
- Otra enfermedad gastrointestinal concomitante que cause malabsorción: buscar Enfermedad Celíaca.

No debe sobrepasarse de 10.000 Unidades de Lipasa por Kg. de peso por día, dado el posible riesgo de desarrollar Colopatía Fibrosante.

Las enzimas pancreáticas deben ser administradas al comienzo de cada alimentación: cada vez que el paciente ingiera alguna fórmula láctea, colación o comida que contenga grasa. Si el paciente demora sobre 40 minutos en alimentarse, es necesario fraccionar la dosis de las enzimas: 50% al comienzo y 50% a la mitad de la comida.

Deberá disminuirse la dosis de enzimas frente a comidas que no contengan grasa, no suprimirse, ya que las enzimas de reemplazo además contienen amilasa y proteasa, necesarias para la absorción de otros macronutrientes. Son escasos los alimentos que no requieren suplementación (ver anexo 2).

Las cápsulas que contienen las enzimas deben ser deglutidas intactas; si ello no es posible, por ejemplo en lactantes, debe abrirse justo antes de ingerirla y deglutirlas con líquido o con la primera cucharada de comida. Nunca mezclar los gránulos de enzimas con el volumen total de comida o leche, dado que cuando alcancen el intestino pueden estar inactivadas. Los gránulos no deben ser masticados y en lactantes debe asegurarse que sean deglutidos, dado que su activación precoz puede causar irritación y ulceración de la mucosa oral.

Es recomendable aportar inhibidores de acidez gástrica (Omeprazol o Ranitidina), ya que la acción óptima de los preparados enzimáticos se ejerce a pH básico a nivel duodenal, cosa que es difícil de conseguir en estos pacientes.

**Tabla 19. Preparados enzimáticos disponibles.**

	Creón 10.000	Creon 25.000	Ultrase MT 4.5	Ultrase MT 18
Presentación	Fco 100 caps	Fco 100 caps	Caja 20 caps	Caja 30 caps
Características	cápsulas con recubrimiento entérico, con microesferas	cápsulas con recubrimiento entérico, con microesferas	Cápsulas con microtabletas	Cápsulas con microtabletas
Composición	Pancreatina 150.0 mg Equivalentes a:	Pancreatina 300.0 mg Equivalentes a:		
Lipasa	10.000 UFEur	25.000	4.500 U	18.000 U
Amilasa	8.000 UFEur	18.000	20.000 U	58.500 U
Proteasa	600 UFEur	1.000	25.000 U	58.500 U





### 3. Recomendaciones nutricionales

#### Energía:

Existe una compleja interrelación de factores que regulan el balance energético, se ha planteado un aumento del gasto energético basal dado por un defecto intrínseco en la utilización de energía; a esto se suma un aumento de las demandas dado por: inflamación crónica, aumento del trabajo respiratorio, infecciones respiratorias a repetición y un aumento de las pérdidas por insuficiencia pancreática y compromiso hepático.

El manejo nutricional debe ser individualizado ya que existe una gran variabilidad entre los pacientes respecto a sus necesidades nutricionales, en muchos de ellos con formas leves de la enfermedad y sin compromiso nutricional puede ser suficiente aportar 100 % de la recomendación RDI.

**Tabla 20: Recomendaciones nutricionales para pacientes con Fibrosis Quística.**

Energía	120-150% RDI *
Proteínas	100-150% RDI *
Lípidos	35-45% de las calorías totales de la dieta
Ácidos grasos esenciales	3-5 % de las calorías totales de la dieta

\* Anexo 2

#### Vitaminas:

La evidencia clínica de deficiencia de vitaminas es rara aunque está bien documentado el déficit bioquímico de vitaminas liposolubles en pacientes con insuficiencia pancreática, especialmente de vit A, E y K, deficiencia de vitamina D es menos importante si los pacientes tienen una adecuada exposición al sol, excepto cuando hay compromiso hepático, en pacientes con enfermedad hepatocelular severa se recomienda suplementación con 25-OH vit D.

Bajos niveles de vitaminas liposolubles son generalmente subclínicos y pueden estar presentes aún con suplementación adecuada, por lo que se recomienda su medición anual.

Los requerimientos de vitaminas con propiedades antioxidantes (vit E, B caroteno) están aumentadas dado el stress oxidativo que acompaña a las infecciones respiratorias crónicas.

La vitamina K no solo 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 juega un rol importante junto con el déficit de vitamina D en la osteopenia que acompaña a estos pacientes.

Las vitaminas hidrosolubles deben aportarse según recomendaciones RDI a dosis habituales a excepción de vitamina B<sub>12</sub> en pacientes con resección ileal (100ug IM/mes)

**Tabla 21: Recomendaciones de vitaminas liposolubles en pacientes con Fibrosis Quística.**

Edad	Vitamina A (UI)	Vitamina E (UI)	Vitamina D (UI)	Vitamina K (mg)
0 - 12 meses	1500	40 - 50	400	0,3 - 0,5
1 - 3 años	5000	80 - 150	400 - 800	0,3 - 0,5
4 - 8 años	5000-10.000	100 - 200	400 - 800	0,3 - 0,5
> 8 años	10.000	100 - 200	400 - 800	0,3 - 0,5

**Tabla 22: Contenido de vitaminas liposolubles del ADEK's.**

		Gotas (1 ml)	Tabletas
Vit. A	UI	1.500	4.000
Vit. D	UI	400	400
Vit. E	UI	40	150
Vit. K	mg	0,1	0,15
β Caroteno	mg	1	3
Zinc	mg		7,5

Dosis de ADEK's recomendada:

Lactantes menores de 1 año: 1 ml /día  
1 año – 3 años: 2 ml / día  
4 años – 10 años: 1 tableta  
Sobre 10 años: 2 tabletas

## Minerales y electrolitos

### Calcio

Los pacientes con FQ tienen una alta prevalencia de déficit en la osificación, de causa multifactorial (malnutrición, déficit de vitamina D o K, inflamación crónica, insuficiencia pancreática, menor absorción de calcio dietario, mayor pérdida asociada a sales biliares en esteatorrea, glucocorticoides en forma crónica e inactividad.)

Las recomendaciones de calcio son las mismas que para la población general.

- La suplementación se justifica si la dieta es insuficiente en aportar los requerimientos, dosis: 250 – 500 mg / día en escolares y adolescentes.

### Magnesio

Se ha planteado déficit en tratamientos prolongados con aminoglicósidos, que disminuyen su absorción.

### Hierro

De prevalencia variable en pacientes con FQ, el déficit de Fe es también multifactorial: propio de enfermedad crónica, baja ingesta de productos que lo contienen, pérdidas crónicas e infecciones



recurrentes. La colonización por *Pseudomona Aeruginosa*, es un factor importante, ya que consume hierro en forma preferencial.

- La recomendación no está consensuada, solo en caso de déficit confirmado. Su administración debe ser alejada de las enzimas pancreáticas y de las alimentaciones.

#### Zinc

Se ha demostrado en pacientes con FQ mayor utilización, mayores pérdidas fecales (en caso de esteatorrea significativa y persistente) y menor absorción intestinal de Zinc, es difícil de objetivar clínicamente su déficit.

- El tratamiento durante 6 meses es empírico, en pacientes con: falla de crecimiento, baja estatura o status subóptimo de vit A.
- Recomendación: 5-10 mg / día.

#### Sodio

Los lactantes con FQ en especial tienen riesgo de deshidratación hiponatémica por sudoración excesiva y baja ingesta de agua, frente a climas excesivamente cálidos, abrigo excesivo, fiebre o taquipnea.

- Los requerimientos normales de Sodio son de 2-4 mEq / Kg. / día para lactantes, se recomienda en los casos antes detallados la suplementación preventiva con 1/8 cucharadita de NaCl (aprox 11 mEq Na), o utilizar sales de rehidratación oral, que permiten aportes más precisos.

#### Ácidos grasos esenciales

La deficiencia de AGE está descrita en pacientes con FQ, caracterizada por niveles bajos de Ácido Linoleico (LA) y Ácido Docosahexaenoico (DHA); la deficiencia no es solo secundaria a malabsorción, sino que se ha planteado una alteración en el metabolismo de los ácidos grasos. Debe ser considerado en pacientes con mala evolución nutricional; no hay recomendaciones de suplementación rutinaria y está pendiente descifrar el rol de la suplementación con AG omega 3 en estos pacientes.

## 4. Intervención nutricional

### Generalidades:

La educación nutricional a los padres y pacientes (según edad) con FQ debe iniciarse en el momento del diagnóstico, destacando la importancia del estado nutricional en el pronóstico de la enfermedad.

El paciente con FQ debe ser incorporado normalmente a la alimentación de la familia, considerando que estos niños deben recibir una alimentación con un aporte moderado a alto en proteínas y grasas, especialmente ácidos grasos esenciales (aceites vegetales y soja), debe insistirse en la adquisición de hábitos adecuados de alimentación, estableciendo horarios de comidas y colaciones, ya que éstas deben ser precedidas por la toma de enzimas pancreáticas.

La prevención de la malnutrición requiere de una intervención precoz, especialmente en periodos críticos de riesgo nutricional.

#### **Alimentación durante el primer año de vida:**

Se recomienda la lactancia materna como la alimentación óptima en este período, las madres deben ser aconsejadas para amamantar frecuentemente a sus hijos, de manera de estimular la producción de leche. Los niños amamantados que viven en ambientes de altas temperaturas o durante periodos de pérdidas aumentadas de agua (fiebre, diarrea) pueden requerir suplementación de Sodio.

Cuando se requiere el uso de fórmulas lácteas, puede ser necesario aumentar la concentración y/o suplementar maltosa dextrina o aceite vegetal de manera de aportar 1kcal/ml para obtener una ganancia ponderal normal.

La alimentación complementaria debe ser incorporada a los 6 meses de edad de acuerdo a la guía de alimentación del lactante (MINSAL), considerando en estos pacientes el agregado controlado de sal y el aumento de la densidad calórica si no se logra una velocidad de crecimiento adecuada.

Tanto la alimentación al pecho como las fórmulas lácteas y la alimentación sólida requieren de la administración de enzimas pancreáticas.

#### **Alimentación durante el período de la adolescencia:**

Este período se asocia a altos requerimientos de nutrientes debido a una velocidad de crecimiento acelerada, lo que es agravado si existen infecciones pulmonares a repetición. Considerar además en este periodo como riesgo de poca adherencia al tratamiento (enzimas pancreáticas), que puede requerir de apoyo psicológico.

En esta edad pueden agregarse complicaciones como intolerancia a la glucosa, diabetes o enfermedad hepática lo que complica aún más el manejo nutricional.

#### **Fortificación de la alimentación habitual:**

En general, la optimización de la alimentación habitual es el primer paso para incrementar su valor calórico y/o proteico, en un niño con insuficiente incremento pondoestatural.

Es importante establecer 4 comidas fijas, con adición de una o dos colaciones en caso de no lograr buena ingesta, recordando que toda alimentación debe ser precedida por la dosis indicada de enzimas, salvo escasas excepciones.

Es recomendable fortificar la dieta mediante adición de porciones controladas de alimentos ricos en calorías de origen lipídico (especialmente aceites ricos en AG Omega 3, ejemplos: de canola o de origen marino) a guisos y comidas, o adicionar crema de leche, mantequilla, margarinas y en especial aceites vegetales. Buenas fuentes proteicas para adicionar a las comidas son la clara de huevo, la gelatina y la



leche descremada en polvo. La adición de carbohidratos simples como fortificantes se aplica más bien a los postres, como azúcar, caramelo, manjar, miel o mermelada. Los carbohidratos complejos como cereales o farináceos se adicionan a comidas y postres.

#### **Suplementos nutricionales<sup>74</sup>:**

Para su indicación, es necesario considerar la edad, los requerimientos y la función gastrointestinal. El primer paso es su adición a la alimentación habitual.

El uso de Suplementos calóricos puede ser de utilidad, en forma de maltosa-dextrinas (para adicionar a la leche entera, postres o guisos, en concentración de 2-7%) o Triglicéridos de cadena media (TCM, para adicionar a guisos o fórmulas en casos especiales, dada su absorción facilitada, sin embargo, es necesario considerar su alto costo y la falta de aporte de AGCL y AGE).

Los suplementos proteicos, como el Caseinato de Calcio enriquecen la alimentación en caso de baja ingesta proteica, sin embargo tienden a producir constipación y su aceptación puede ser menor a mayores concentraciones.

Las fórmulas poliméricas vía oral se pueden utilizar como complemento antes de acostarse, en lo posible sin reemplazar la alimentación habitual.

Los suplementos más utilizados en la práctica clínica en niños con FQ son:

#### **Fórmulas Poliméricas:**

Preparados líquidos o en polvo, de baja viscosidad (ADN ped®, ADN adulto®), alta densidad calórica (1cal/cc) e isotónicas. Su composición es balanceada en macro nutrientes y tienen vitaminas y minerales. El ADN ped. Se indica al 16-18% en menores de 1 año y al 20% en los niños mayores, sobre los 10 años es recomendable la formulación para adultos, al 20%.

#### **Fórmulas semi-Elementales y elementales:**

Preparados líquidos, de fácil absorción (Pregestimil®, Neocate®). De uso excepcional, en insuficiencia pancreática severa, SMA, y S. Intestino Corto. Tienen menor densidad calórica y alta osmolalidad. Su composición está dada por macro nutrientes más simples, minerales y vitaminas.

#### **Módulos:**

Fórmulas simples, con un nutriente específico:

- a) Módulos calóricos:
  - TCM (7 Cal/g), uso: 1-2%
  - Maltosa-dextrinas (Nessúcar®, Módulo calórico®) (4 Cal/g), uso: 3-7%.
- b) Módulos proteicos:
  - Caseinato de Calcio (4 Cal/g), uso 1-3%.

### Indicación de fórmulas suplementarias:

De acuerdo a los estados nutricionales definidos en las tablas 20, 21 y a las necesidades individuales se recomienda la suplementación nutricional a los pacientes en riesgo nutricional como complemento (aporte parcial) y a aquellos con falla nutricional en mayor proporción (aporte principal).

### Nutrición enteral:

Se recomienda utilizar alimentación enteral cuando se cumple alguno de los criterios detallados en la tabla 23, si a pesar de suplementación nutricional oral adecuada (Tabla 12), no se logra mejoría del estado nutricional, habiéndose descartado previamente otras causas (tabla 13).

**Tabla 23: Indicaciones de nutrición enteral.**

P/T 85-90% (< 6 años) o IMC 10-25 (> 6 años) más: Baja ponderal durante 2 meses o Peso estacionario durante: 3 meses en < 5 años de edad 6 meses en > 5 años de edad
P/T < 85% o IMC < Pc10

**Tabla 24: Condiciones para el inicio de la alimentación enteral.**

Fracaso del tratamiento nutricional oral: Intentos repetidos de mejorar ingesta mediante modificaciones dietarias y uso de suplementos
Familia y paciente motivados
Control óptimo de la enfermedad respiratoria
Apoyo por psicólogo

**Tabla 25: Otras causas de mal progreso ponderal.**

Sobreinfección pulmonar / sinusal no controlada, o subclínica
Hipoxia nocturna
Esteatorrea persistente: (administración incorrecta de enzimas, dosis insuficiente, enzimas en mal estado)
RGE con control deficiente
Sobrepoblación bacteriana intestinal
Diabetes asociada a FQ
Otras causas gastrointestinales: (Intolerancia a la lactosa, Enf. Celíaca, alergia proteína LV, Enf. inflamatoria intestinal)
Pérdida exagerada de Sodio en lactantes
Anemia ferropriva



### Vía de aporte enteral:

La vía enteral se puede lograr con sonda nasogástrica, sonda nasoyeyunal, gastrostomía o yeyunostomía.

La sonda naso-gástrica es apropiada para periodos cortos de uso (menor a dos meses), por ejemplo, hospitalizaciones, compromiso nutricional secundario a exacerbación u otra causa reversible en sus efectos sobre la ingesta. Tiene la ventaja de fácil instalación, pero mala tolerancia, dificultad de mantener en posición, riesgo de aspiración y complicaciones locales en uso prolongado.

Las sondas nasoyeyunales son mejor toleradas, sin embargo, se obstruyen fácilmente y son difíciles de mantener en posición.

El método mas apropiado para mantener la vía enteral por un período mediano o largo (mayor a 3 meses) es la gastrostomía y en forma muy infrecuente, la yeyunostomía.

### Alimentación enteral:

- Su inicio requiere hospitalización y en el caso de gastrostomía, optimización del estado general del niño.
- Realizar TTOG y estudio de RGE previos.
- Inicio y progresión deben ser graduales. Habitualmente se utilizan las fórmulas poliméricas antes mencionadas, con o sin adición de módulos calóricos y/o proteicos.
- Técnica: Alimentación enteral continua nocturna de preferencia, (aportar 30 a 50% de los requerimientos diarios), dejando un sistema habitual de alimentación durante el día.
- Aporte de las enzimas pancreáticas: 50% al inicio, 50% a la mitad.

	<b>Tratamiento nutricional: Alimentación enteral continua (AEC)</b>
<b>C</b>	Utilidad de la alimentación enteral continua en el tratamiento de la Fibrosis Quística del Páncreas <sup>75</sup>
	<b>GRADO C, NIVEL 4</b>

### Gastrostomía en Fibrosis Quística:

En un 5-10% de los pacientes con FQ se requiere realizar gastrostomía, para ello existen dos técnicas: la quirúrgica, que puede ser transitoria o definitiva, asociada o no a cirugía antireflujo, y la endoscópica.

La gastrostomía quirúrgica es técnicamente simple, pero requiere de una incisión en la pared abdominal bajo anestesia general. Dado que la mayoría de los candidatos son malnutridos, con múltiples problemas médicos, el riesgo y complicaciones son mayores.

La gastrostomía percutánea endoscópica (PEG) ha probado ser un método seguro, rápido y popular, con menor morbimortalidad que la quirúrgica, y constituye actualmente el método mas utilizado.

Aunque la inserción de PEG es simple, se puede asociar a complicaciones leves y graves, de modo que la selección de los pacientes y el cumplimiento de los requisitos es fundamental para su instalación segura.

Previamente se requiere de Rx EED y PHmetría de 24 hrs., existen contraindicaciones absolutas (Expectativa de vida corta, Imposibilidad de pasar un endoscopio hasta el estómago, Infección activa de la pared anterior del abdomen) y relativas (hepatomegalia, ascitis, HTPortal).

Las complicaciones son infrecuentes, con una mortalidad de 1- 2% y una morbilidad de 3-12%, menores o mayores (Anexo 3).

#### **Nutrición parenteral:**

La nutrición parenteral constituye un método eficaz para mejorar el estado nutricional en pacientes desnutridos con FQ, pero por ser un método invasivo no exento de complicaciones, su uso se limita a situaciones clínicas específicas en las cuales no pueda usarse la vía enteral o ésta sea insuficiente y en general por periodos cortos: cirugías, trasplante de pulmón o hígado, síndrome de intestino corto.

#### **Estimulantes del apetito:**

Aunque existe investigación reciente de la utilidad del uso de Ciproheptadina para aumentar el apetito en niños con FQ, aún la evidencia es insuficiente para recomendar su uso.

Con respecto a anabólicos, se ha postulado que el uso del acetato de Megestrol puede mejorar el apetito, el peso y la masa magra, sin embargo, posee importantes efectos colaterales, su uso no está aún consensuado y no se recomienda de rutina. El uso de hormona de crecimiento podría tener aplicación en un grupo seleccionado de niños con FQ, con mejoría estatural, del apetito y de la síntesis proteica, su uso, por ahora aún está muy restringido.

## **E. Complicaciones Digestivas y Hepatobiliares**

### **Síndrome de obstrucción intestinal distal**

Complicación que afecta al 15- 24% de niños mayores y adultos con FQ e insuficiencia pancreática. No se conoce exactamente su causa, pero existen factores de riesgo como deshidratación, aumento rápido en dosis de enzimas, viscosidad de las secreciones intestinales y alteraciones de la motilidad y pH intestinal.

Consiste en el acúmulo de material fecal y mucoide en Ileon Terminal y Ciego, produciendo obstrucción intestinal parcial que causa dolor abdominal, generalmente en la fosa iliaca derecha y masa palpable.





El diagnóstico es clínico y radiológico (Rx de abdomen simple, ecografía abdominal y tránsito de intestino delgado). Es fundamental su diagnóstico precoz y el objetivo del tratamiento es evitar la cirugía.

#### **Tratamiento en ausencia de obstrucción intestinal completa:**

- 1.- Hospitalización.
- 2.- Prevenir y manejar la deshidratación.
- 3.- Desimpactación fecal en forma anterógrada con Polietilenglicol en solución, vía oral o por sonda nasogástrica (dosis de 20 a 40 ml/Kg. de peso/ hora, sin sobrepasar 1lt por hora). Un tratamiento efectivo puede llegar a prolongarse por 4 a 6 horas y el objetivo final estará determinado por la evacuación de las deposiciones, resolución de los síntomas y desaparición de la masa palpable.

En pacientes que presenten episodios recurrentes de SD de obstrucción intestinal distal se recomienda la administración crónica y preventiva de polietilenglicol.

#### **Pancreatitis crónica**

Se presenta en un 15% en pacientes con suficiencia pancreática, su tratamiento no difiere de una pancreatitis sin causa aparente.

1. Hospitalizar.
2. Hidratar en forma endovenosa.
3. Reposo digestivo inicial.
4. Sonda Nasoyeyunal.
5. Antiácidos.
6. Manejo del Dolor.

#### **Reflujo Gastroesofágico Patológico:**

Su presencia debe ser corroborada por Phmetría y/o Endoscopía. El tratamiento debe ser con Ranitidina 5 – 10 mg/Kg. día u Omeprazol 0,7 a 1,4 (max 2 mg/Kg./día).

#### **Compromiso hepatobiliar:**

Se estima entre 10 a 15% de los pacientes y las formas de presentación son variadas:

- Alteración asintomática de las pruebas de función hepática
- Colestasia neonatal
- Esteatosis hepática y esteatohepatitis
- Cirrosis biliar focal
- Cirrosis multilobular
- Colelitiasis y colecistitis
- Micro vesícula
- Colangitis esclerosante
- Estenosis del conducto biliar común
- Colangiocarcinoma

**Evaluación:**

Como se ha sugerido previamente, la evaluación es clínica y de laboratorio, apoyado en las imágenes necesarias que el caso amerite. No obstante, debe agregarse la necesidad en algunos casos de practicar biopsia hepática, ya que puede ayudar en hacer un diagnóstico específico y en determinar la presencia y extensión de fibrosis portal o cirrosis. Este último es un procedimiento riesgoso cuya utilidad deberá ser evaluada previamente por un equipo especializado que incluya gastroenterólogo/hepatólogo infantil.

**Tratamiento:****Uso del Acido Ursodeoxicólico:**

Hay evidencias importantes que este fármaco tiene beneficios en otros pacientes con lesiones semejantes a las descritas, no asociadas a FQ (Ej. Cirrosis Biliar Primaria), debido a que disminuye la progresión de la enfermedad, lo que se ha evidenciado por el aumento en la sobrevida sin trasplante hepático.

La terapia con Ácido Ursodeoxicólico en pacientes con FQ mejora el flujo biliar y puede desplazar a los ácidos biliares hidrofóbicos tóxicos que se acumulan en el hígado colestásico, puede tener un efecto citoprotector y estimular la secreción de bicarbonato en la bilis. No hay datos concluyentes respecto a que altere la mortalidad o la progresión a cirrosis. Se recomienda indicarlo solamente en paciente FQ que tenga colestasia, cirrosis o fibrosis hepática asociada.

Dosis: 13 - 20 mg/Kg./día, en dos tomas diarias.

**Hipertensión Portal:**

En general su tratamiento no difiere de otras etiologías de cirrosis hepática.

En el caso del sangrado por várices esofágicas debe preferirse la ligadura endoscópica.

El uso de  $\beta$  bloqueadores como profilaxis secundaria al sangrado por várices es controvertido, por la posibilidad de producir broncoespasmo. En pacientes con altas tasas de resangrado y/o presencia de hipersplenismo severo asociado, debe considerarse la posibilidad de un shunt porto- sistémico como tratamiento de esta complicación.

Trasplante Hepático: debe considerarse esta opción en pacientes con cirrosis descompensada y previo a ello recibir inmunización para hepatitis A y B.

En el adolescente debe prevenirse la ingesta de alcohol para no acelerar el daño hepático, así como el uso de drogas hepatotóxicas.


**Vacunas:**
**Vacunación para virus Hepatitis A y B:**

En niños a partir de 1 año de edad y hasta los 15 años inclusive: El ciclo primario estándar de vacunación con Twinrix® consta de 2 dosis vía intramuscular, la primera administrada en la fecha elegida, la segunda dosis de 6 a 12 meses después de la primera dosis.

**Vacuna para Rotavirus (Rotarix®):**

Es Recomendable la vacunación para rotavirus, de ser posible en lactantes con FQ de diagnóstico precoz. Esquema de 2 dosis, vía oral: la primera dosis se debe administrar a una edad entre 6 y 14 semanas, y la segunda dosis entre 14 y 24 semanas de edad. El intervalo entre las dosis no debe ser menor de 4 semanas.

**Tabla 26: Requerimientos de energía durante el primer año de vida que consideran gasto energético total (GET) más energía requerida para crecimiento y nivel de actividad física propia de este período, FAO-OMS 2001.**

Edad (meses)	Hombres (Cal/Kg./día)	Mujeres (Cal/Kg./día)
0 - 1	113	107
1,1 - 2	104	101
2,1 - 3	95	94
3,1 - 4	82	84
4,1 - 5	81	83
5,1 - 6	81	82
6,1 - 9	79	78
9,1 - 12	80	79

Adaptado de Butte N, 2000.

**Tabla 27: Requerimientos de energía para niños de 1 a 18 años de edad que consideran gasto energético total (GET) más energía requerida para crecimiento y nivel de actividad física promedio o moderada, FAO-OMS 2001.**

Edad (años)	Hombres (Cal/Kg./día)	Mujeres (Cal/Kg./día)
1,1 - 3	82,4 - 83,6	80,1 - 80,6
3,1 - 6	79,7 - 74,5	76,5 - 71,5
6,1 - 9	72,5 - 68,5	69,3 - 63,8
9,1 - 12	66,6 - 62,4	60,8 - 54,8
12,1 - 15	60,2 - 55,6	52,0 - 47,0
15,1 - 18	53,4 - 50,3	45,3 - 44,1

Adaptado de Torun B, 1996.

**Tabla 28: Proteínas: Nivel seguro de ingesta (OMS. RDA. 1985).\***

Grupo de Edad	Proteínas (g/Kg./día)
0 - 6 meses	2,2
6 - 12 meses	2,0
1 - 3 años	1,8
4 - 6 años	1,5
7 - 10 años	1,2
11 - 14 años	1,0
15 - 18 años	0,9

**Tabla 29: Alimentos que no requieren suplementación enzimática.**

Frutas (excepto palta)
Jugo de frutas naturales
Verduras (excepto papas y leguminosas)
Azúcar, caramelos, miel, jarabes dulces
Gaseosas, jugos artificiales, sorbetes
Algunos suplementos calóricos como maltodextrinas aportados en agua o jugo

**Tabla 30: Complicaciones de la gastrostomía percutánea endoscópica.**

Menores	Granuloma periostomía
	Infección de la herida
	Filtración periostomía
	Pneumoperitoneo
	Íleo
	Sangramiento, ulceración
	Obstrucción de la sonda
Mayores	Fasceítis necrotizante
	Síndrome de iburied bumperí
	Migración de la parte interna (callampa) de la sonda de PEG por tracción
	Fístula colocutánea
	Remoción de la sonda en forma inadvertida por tracción y aspiración

# V. ASPECTOS ENDOCRINOLOGICOS DE LA FIBROSIS QUÍSTICA<sup>1</sup>

---

## A. Diabetes

### Generalidades e importancia de la pesquisa precoz

La Diabetes Asociada a Fibrosis Quística (CFRD) se ubica dentro de las Diabetes tipo específica y su principal mecanismo es la insulinopenia. Se presenta sólo en las formas graves de FQ (fenotipos I,II,III y VI), en pacientes con insuficiencia pancreática. Su prevalencia en Chile es desconocida, en niños sería cercana al 2,8 %; aumenta con la edad siendo de 3% a los 10 años y alcanzando el 50% a los 30 años de edad.

Las manifestaciones clínicas de CFRD incluyen los síntomas clásicos de diabetes (polidipsia, poliuria y polifagia) así como deterioro de la función pulmonar sin causa aparente, falla del estado nutricional a pesar de intervención nutricional adecuada, falla de crecimiento y detención del desarrollo puberal. La pesquisa precoz y el tratamiento con insulina, permiten mejorar la función pulmonar y recuperar el estado nutricional, revirtiendo las situaciones antes mencionadas.

### Cráterios Diagnósticos

Los criterios diagnósticos de CFRD, son los utilizados en población normal; de acuerdo a los Criterios de la *American Diabetes Association* (ADA) 2003, que consideran los niveles de glicemia basal y frente a una Prueba de Tolerancia a la Glucosa Oral (PTGO), clasificando en 4 categorías:

#### I. Diabetes Mellitus

- Síntomas clásicos + glicemia > 200 mg% (independiente del tiempo de ayuno)
- 2 glicemias de ayuno > 126 mg%
- Glicemia > 200 mg% a los 120 min en PTGO (Prueba de tolerancia a la glucosa oral)

#### II. Intolerancia a la glucosa

- Glicemia de ayuno < 100 mg% + glicemia a los 120 min en PTGO entre 140 y 199 mg%

#### III. Glicemia de ayuno alterada

- Glicemia de ayuno entre 100 y 125 mg%



#### IV.- Normal

- Glicemia de ayuno < 100mg%
- Glicemia 120 min < 140 mg%

### Pesquisa

La pesquisa de CFRD debe realizarse con PTGO, administrando 1,75 mg/kg de glucosa, máximo de 75 g, midiendo glicemia basal de ayuno y a los 120 min.

Está indicado en todos los pacientes a partir de los 10 años; en aquellos que iniciaron desarrollo puberal, en los que presentan deterioro de función pulmonar y/o del estado nutricional, falla de crecimiento y detención de pubertad, independiente de la edad.

Debe realizarse anualmente y no es sustituible por glicemia de ayuno ni por Hb glicosilada A1c, pues 35% de los pacientes con CFRD tienen glicemia de ayuno normal y 5,7% una HbA1c normal al diagnóstico por PTGO.

En los pacientes con glicemia de ayuno alterada, debe repetirse la PTGO cada 6 meses para detectar precozmente la intolerancia a la glucosa y tratarla; los pacientes con intolerancia a la glucosa y CFRD deben ser referidos al especialista, endocrinólogo y/o diabetólogo, para su tratamiento.

## B. Tratamiento de la Diabetes Asociada a Fibrosis Quística.

### a. Alimentación

La indicación de alimentación está comandada por las necesidades nutricionales en pacientes con FQ y requiere la intervención de nutriólogo o nutricionista.

En pacientes con CFRD, a diferencia de en otras formas de diabetes mellitus, no se hace restricción de Hidratos de Carbono, ni se restringe el horario de las comidas, pero debe considerarse el esquema insulínico utilizado para cubrir los horarios de acción máxima.

En términos generales:

- Calorías: Al igual que en FQ sin CFRD, dieta hipercalórica que aporte entre 100 a 150% de las recomendaciones, adecuada al paciente en particular y que le permita mantener un peso normal (Índice P/T por NCHS en menores de 6 años y por IMC CDC en > 6 años).
- Hidratos de carbono: sin restricción en cantidad, de acuerdo a hábito del paciente. Generalmente 45 a 50% de calorías totales. Se recomienda el uso de carbohidratos complejos, que mejoran el índice glicémico de las comidas.
- Edulcorantes: no son necesarios y si se utilizan debe sustituirse el valor calórico del azúcar con azúcares complejos o lípidos.
- Proteínas: recomendación habitual es de 10 a 15% según RDA.

- Grasas: 40% de calorías totales.
- Vitaminas y minerales: igual que en resto de FQ (Vit A D E K, B12, Zn, Cu, Se, Ca, Fe).

## b. Insulinas

Los beneficios del uso de insulina en pacientes con CFRD se deberían fundamentalmente a su efecto anabólico y a la mejoría en el control metabólico. Sólo en pacientes con IG o CFRD obesos con fenotipos que determinan enfermedad leve, sin insuficiencia pancreática y antecedentes familiares de diabetes tipo 2, se plantea insulinoresistencia y el posible uso de hipoglicemiantes orales.

Los esquemas insulínicos a utilizar incluyen insulinas para cubrir los requerimientos basales (NPH regular, Glargina, Detemir) y los bolos preprandiales (Cristalina, Lispro, Aspártica, Glulisina) para cubrir la ingesta. En niños no utilizamos insulinas lentas ni mezclas, por el riesgo de hipoglicemias y poca flexibilidad, respectivamente.

En las primeras etapas del desarrollo de la CFRD, lo más frecuente son hiperglicemias postprandiales (intolerancia a glucosa), puede utilizarse bolos preprandiales de insulinas rápidas o ultrarrápidas; posteriormente cuando se establece la CFRD es necesario agregar insulinas basales, 1 a 3 dosis según requerimientos y tipo de insulina utilizada. El manejo debe contemplar educación en diabetes, conteo de hidratos de carbono para administración de bolos, autocontrol con determinaciones de glicemias capilares (3 a 5 diarias) y exámenes de laboratorio periódicos.

El tratamiento insulínico debe estar en manos de especialistas, endocrinólogos y/o diabetólogos. Por las características de alimentación en niños y adolescentes con FQ, el esquema ideal sería con un análogo de acción prolongada (Glargina o Detemir) más refuerzos preprandiales con análogos de acción ultrarrápida (Lispro, Aspártica o Glulisina) que pueden administrarse tanto al iniciar la comida como al terminarla, pudiendo administrar refuerzos según ingesta real. Este esquema permite mayor flexibilidad en los horarios y el número de comidas y tiene menor riesgo de hipoglicemias.

Los hipoglicemiantes orales es general no se usan en niños. En adolescentes con FQ formas leves, obesos, con insulinoresistencia, pueden utilizarse pero siempre deben considerarse sus contraindicaciones específicas: para metformina insuficiencia respiratoria (riesgo de acidosis láctica) y molestias digestivas asociadas (empeora la ingesta); sulfonilureas disminuirían funcionamiento de proteína reguladora transmembrana y tendría mayor riesgo de hipoglucemia. Su aplicación en niños con CFRD requiere de mayores estudios.

El control metabólico se monitorea con determinaciones de Hemoglobina glicosilada A1c cada 3 meses. Se considera buen control metabólico de acuerdo a Criterios señalados por ISPAD (*Internacional Society for Pediatric and Adolescent Diabetes*) según edad del paciente:

- < 6 años : 7,5% a 8,5%
- 6 a 12 años : <8%
- 13 a 19 años : < 7,5 %


**Tabla 31: Tipos de insulina y sus tiempos de acción.**

Insulina	Tipo	Inicio de acción	Máxima acción	Duración de acción
NPH	Regular	2 hr	6 horas	12 hr
Glargina (Lantus)	Análogo de acción basal	2 a 4 hr	Sin peak	24 hr
Detemir (Levemir)	Análogo de acción basal	15 a 30 min	Sin peak	12 hr
Cristalina	Rápida	30 min	3 hr	6 hr
Lispro (Humalog)	Análogo de acción ultrarrápida	<15 min	30 a 90 min	4 hr
Aspartica (Novorapid)	Análogo de acción ultrarrápida	<15 min	30 a 90 min	4 hr
Glulisina (Apidra)	Análogo de acción ultrarrápida	10 a 15 min	30 a 60 min	4 hr

## C. Otras Complicaciones Endocrinológicas.

Deben referirse al especialista correspondiente

- Talla baja
- Osteoporosis
- Retraso puberal
- Fertilidad



# VI. PROMOCION EN SALUD

## A. Capacitación y Educación

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

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

Los procesos de educación deben ser continuos en el tiempo y adaptándose a las necesidades educativas de acuerdo al ciclo vital del paciente y familia, el profesional de enfermería cumple un rol fundamental en liderar estos programas para lograr la integralidad necesaria<sup>76-78</sup>. **"Estándares de atención reconocidos", (EAR).**

## B. Medidas de Prevención

Mantener el plan de vacunación habitual más antigripal cada año. Además, se debe administrar vacuna antineumocócica, antihepatitis A y B y antivariçela.

Con el fin de evitar infecciones cruzadas se recomienda no enviar a Sala Cuna, citas diferidas, crear policlínico especial interespecialidad, hospitalizar en aislamiento.

	<b>Vacuna antigripal anual</b>
<b>A</b>	Utilidad de la vacuna antigripal en pacientes con FQ del páncreas <sup>79</sup>
	<b>GRADO A, NIVEL 1a</b>



## C. Evaluación de Calidad de Vida

El aumento de la calidad de vida relacionada en salud (CVRS) es el objetivo clínico de todas las acciones terapéuticas abordadas en pacientes con patología crónica. Es un término subjetivo de salud o bienestar autopercibido de acuerdo a las capacidades de cada persona para realizar actividades biospicasociales que le son importantes. Para su evaluación diversos autores han considerado metodología cualitativa y cuantitativa, en relación a esta última se recomienda disponer de un instrumento genérico y un instrumento específico. Evaluación de CVRS para pacientes y familiares y/o cuidadores con Fibrosis Quística se han implementado en países norteamericanos y europeos. Actualmente se encuentra una versión española disponible para la evaluación de CVRS en niños, adolescentes y padres con FQ el Cystic Fibrosis Questionnaire (CFQ) de origen francés y validada en EEUU, Alemania, Italia y España, el desafío actual es obtener la autorización de los autores y validarlo a nuestra cultura para realizar la aplicación que permita establecer criterios de manejo individual de acuerdo a la evaluación de las dimensiones de CVRS y establecer criterios que apoyen evaluaciones de costo-efectividad que permitan sustentar estrategias de salud que mejoren la CVRS en pacientes con esta patología<sup>80-84</sup>.

Las dimensiones evaluadas en el CFQ son:

- Versión para niños: Evalúa 8 dimensiones: síntomas físicos, función emocional, función social, imagen corporal, trastornos de la alimentación, carga del tratamiento, síntomas respiratorios y síntomas digestivos.
- Versión para padres: Evalúa 11 dimensiones. De la versión para niños se excluye función social y se agregan vitalidad, rendimiento escolar, carga de los síntomas, percepción de la salud.
- Versión para adolescentes: Evalúa 9 dimensiones: funcionamiento físico, vitalidad y bienestar, emociones, limitación social, roles, imagen corporal, trastornos en la alimentación, carga del tratamiento, vergüenza a causa de los síntomas.

Este cuestionario en sus tres versiones tiene una fiabilidad y sensibilidad aceptables.

## D. Aspectos Psicológicos

Desde el diagnóstico de la fibrosis quística es necesaria una intervención psicológica que apoye a la familia con el impacto que producirá en el niño y sus cuidadores la enfermedad crónica, sus implicancias y expectativas. Debido a que las estimaciones de supervivencia de la FQ aumentan en forma sostenida, el tratamiento a largo plazo en esta área es de gran interés para enfrentar una mejor convivencia con esta enfermedad. Las intervenciones psicológicas deben tener como objetivo las adaptaciones emocionales y sociales, del cumplimiento del tratamiento, y de la calidad de vida. A menudo las personas que padecen FQ y otros miembros de su familia necesitan ayuda para lograr la adaptación psicológica y emocional, principalmente en aspectos de afrontamiento de la enfermedad o el riesgo genético, a mejorar la ingesta dietética y a mejorar la efectividad de la fisioterapia respiratoria.<sup>85</sup>

Desde la infancia estas intervenciones deben estar enfocadas a las características de la etapa de ciclo vital, ya que de acuerdo a la edad se van produciendo distintas manifestaciones psicológicas que se tendrán que abordar, desde la niñez a la adultez, de acuerdo a las crisis evolutivas que se viven en cada etapa que en el caso de estas personas estarán influenciadas por la percepción de salud-enfermedad, signos y síntomas que se estén vivenciando, tratamiento e implicancias para realizar actividades del día a día<sup>85,86</sup>. **“Estándares de atención reconocidos”, (EAR)**.

Existen reportes de intervenciones psicológicas específicamente educacionales o conductuales, orientadas a preocupaciones específicas del tratamiento durante la fase crónica. Hay cierta evidencia de que las intervenciones conductuales pueden mejorar los resultados emocionales en pacientes con FQ y en los cuidadores. Si bien no hay estudios que demuestren una asociación estadísticamente significativa entre las intervenciones psicológicas y mejorías clínicas, es necesario abordar aspectos psicológicos en el tratamiento que permitan asegurar el éxito de la intervención clínica y un abordaje integral que no solo se enfoque a la enfermedad si no que también a la persona y su familia.<sup>85</sup>

## **E. Aspectos Sociales**

La integración social de los pacientes con enfermedad crónica representa un gran desafío en nuestra sociedad, los avances tecnológicos en la medicina han permitido un diagnóstico clínico temprano y mayores expectativas de vida en pacientes con patología crónica como por ejemplo la fibrosis quística. Esta enfermedad que se diagnostica en la infancia debe ser enfocada por profesionales de la salud y comunidad considerando la integración en actividades de la vida diaria, para esto es relevante la aceptación de medidas de prevención que adquiera el enfermo y entorno asociadas a las manifestaciones individuales que le este produciendo la enfermedad y/o tratamiento, con el fin de mantener una vida lo mas normal posible dentro de sus capacidades que le permita divertirse, asistir al colegio, educación superior o actividad laboral dependiendo de la etapa de ciclo vital que se este viviendo<sup>86,87</sup>.

Otro aspecto en el área social a considerar son las ayudas sociales que le dará la comunidad a pacientes y familia. En esto se deben considerar los grupos de asociaciones de enfermos o padres de niños con FQ, o fondos especiales para enfermos o personas con esta enfermedad o discapacidad a los cuales se podrá tener acceso de acuerdo a la severidad de la enfermedad, evaluación familiar, habitacional o de riesgo social que los profesionales de la salud tratantes en conjunto con la asistente social podrán definir de acuerdo a los requisitos que se establezcan en cada caso y que permitirán obtener apoyo en el área medica, tratamiento, aspectos psicológicos o integración social que se requiriesen.

# VII. MODELOS DE GESTIÓN

---

## **A. Acreditación de Centros**

Dada la complejidad y los variados sistemas que son afectados por la FQ, lo deseable es tener en cada centro donde se manejen los enfermos un equipo multidisciplinario, con las especialidades médicas necesarias (neumología, nutrición, gastroenterología, genética, etc.) y la integración de otros profesionales (kinesiólogo, nutricionista, asistente social, etc.).

# VIII. BIBLIOGRAFÍA

---

1. Royal Brompton Hospital. Clinical guidelines: Care of children with cystic fibrosis 2007, 4ta edición. [www.rbht.nhs.uk/childrencf](http://www.rbht.nhs.uk/childrencf)
2. Flume P, O'Sullivan B, Robinson K, Goss C, Mogayzel P, Willey-Courand D, et al. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines: Chronic Medications for Maintenance of Lung Health. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Nov 15;176(10):957-69.
3. Sánchez I, Perez MA, Boza ML et al. Consenso nacional de fibrosis quística. *Rev. chil. pediatr.* 2001; 72: 356-380.
4. Grupo técnico Programa Nacional de Fibrisis Quistica. Programa nacional de fibrosis quistica: Manual técnico de diagnóstico y tratamiento respiratorio. *Neumología Pediátrica* 2006;1:102-110 ([www.neumologia-pediatria.cl](http://www.neumologia-pediatria.cl))
5. Ríos J, Orellana O, Aspillaga M, Avendaño I, Largo I, Riveros N. CFTR mutations in Chilean cystic fibrosis patients. *Hum Genet* 1994; 94: 291-4.
6. Molina G, González F, Cave R, Deglin M, Milinarsky A, Carvallo P. Estudio genético molecular de la fibrosis quística en la V Región, Chile. *Rev Med Chil*. 2002;130:475-81.
7. Repetto G, Poggi H, Harris P, Navarro H, Sánchez I, Guiraldes E, Pérez MA, Boza ML, Hunter B, Wevar ME, Mediavilla M, Foradori A. Identification of mutation in the gene cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR) in Chilean patients with cystic fibrosis. *Rev Med Chil* 2001; 129:841-7.
8. Rommens JM, Jannuzzi MC, Kerem B, et al. Identification of the cystic fibrosis gene; Chromosome walking and jumping. *Science* 1989; 245: 1059-65.
9. Collins, FS. Cystic fibrosis. Molecular biology and therapeutic implications. *Science* 1992; 256:774.
10. Bear CE, Li CH, Kartner N, et al. Purification and functional reconstitution of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR). *Cell* 1992; 68:809.
11. Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium. Population variation of common cystic fibrosis mutations 2000; <http://www.sickkids.on/cftr/>
12. Restrepo CM, Pineda L, Rojas-Martínez A, Gutiérrez CA, Morales A. CFTR mutations in three Latin American countries. *Am J Med Genet* 2000; 9: 277-9.
13. Mickle, JE, Cutting, GR. Genotype-phenotype relationships in cystic fibrosis. *Med Clin North Am* 2000; 84:597.
14. Correlation between genotype and phenotype in patients with cystic fibrosis. The Cystic Fibrosis Genotype-Phenotype Consortium. *N Engl J Med* 1993; 329:1308.
15. Dugueperoux, I, De Braekeleer, M. The CFTR 3849+10kbC->T and 2789+5G->A alleles are associated with a mild CF phenotype. *Eur Respir J* 2005; 25:468.
16. Zielenski J: Genotype and phenotype in cystic fibrosis: *Respiration* 2000; 67: 117-33.
17. Ratjen F, Doring G. Cystic fibrosis. *Lancet* 2003; 361:681-9.
18. DiSant'Agnese, PA, Hubbard, VS. The gastrointestinal tract. In: *Cystic Fibrosis*, Taussig, LM (Ed), Thieme-Stratton, New York, 1984, p. 296.



19. Rosenstein B, Cutting G. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. *J Pediatr* 1998; 132: 589-95.
20. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *J Pediatr*. 1998; 132: 589-95.
21. Baumer JH. Evidence based guidelines for the performance of the sweat test for the investigation of cystic fibrosis in the UK. *Arch Dis Child*. 2003;88:1126-7.
22. NIH. Genetic testing for cystic fibrosis. NIH Consensus Statement Online 1997; 15: 1-37. [http://odp.od.nih.gov/consensus/cons/106/106\\_statement.htm](http://odp.od.nih.gov/consensus/cons/106/106_statement.htm)
23. Grody WW, Cutting GR, Klinger KW, Richards KS, Watson MS, Desnick RJ. Laboratory standards and guidelines for population-based cystic fibrosis carrier screening. *Genetics in Medicine* 2001; 3: 149-154.
24. Merelle ME, Nagelkerke AF, Lees CM, Dezateux C. Newborn screening for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(3):CD001402.
25. Wheeler PG, Smith R, Dorkin H, Parad RB, Comeau AM, Bianchi DW. Genetic counseling after implementation of statewide cystic fibrosis newborn screening: Two years' experience in one medical center. *Genet Med*. 2001;3:411-5.
26. Ciske DJ, Haavisto A, Laxova A, Rock LZ, Farrell PM. Genetic counselling and neonatal screening for cystic fibrosis: an assessment of the communication process. *Pediatrics*. 2001; 107: 699-705.
27. Solway S, Brooks D, Lacasse Y, Thomas S. A qualitative systemic overview of the measurement properties of functional walk tests used in the cardiorespiratory domain. *Chest* 2001; 119: 256-70.
28. Ramsey B, Boat T. Outcome measure for clinical trials in cystic fibrosis. Summary of Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. *J Pediatr* 1994; 124: 177-193.
29. Nixon PA, Joswiak ML, Fricker FJ. A six-minute walk test for assessing exercise tolerance in severely ill children. *J Pediatr* 1996; 129: 362-66.
30. Gulmans VA, Van Veldhoven NH, de Meer K, Helders PJ. The six-minute walking test in children with cystic fibrosis: reliability and validity. *Pediatr Pulmonol* 1996; 22: 85-9.
31. Trevisan Cunha M, Rozov T, Caitano de Oliveira R, Jardim J. Six-Minute Walk Test in Children and Adolescents With Cystic Fibrosis. *Pediatric Pulmonology* 2006; 41:618-622.
32. Zenteno D, Puppo H, Gonzalez R, Kogan R. Test de Marcha de 6 minutos en Pediatría. *Neumol Ped*. 2007; 2: 109-114.
33. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 111-7.
34. Vilaró J. Prueba de marcha de 6 minutos. Burgos F, Casan P. Manual SEPAR de Procedimientos, modulo 4. Barcelona, España: Publicaciones Permayer; 2004, 100 – 114.
35. Albert M. Li, Jane Yin, Jun T Au, Hung K So, Tony Tsang, Eric Wong, Tai F Fok, Pak C Ng. Standard reference for the 6-minute walk test in healthy children aged 7 to 16 years. *Am J Respir Crit Care Med*. Articles in Press. Published on April 26, 2007.
36. Geiger R, Strasak A, Tremel B, Casser K, Kleinsasser A, Fischer V, Geiger H, Loeckinger A and Stein J. Six-Minute Walk Test in Children and Adolescents. *J Pediatr* 2007;150:395-9.
37. Miske LJ, Hickey EM, Kolb SM, Weiner DJ, Panitch HB. Use of the mechanical in-exsufflator in paediatric patients with neuromuscular disease and impaired cough. *Chest* 2004; 125: 1406-12.
38. Simonds A. Respiratory support for the severely handicapped child with neuromuscular disease: Ethics and practicality. *Semin Respir Crit Care Med* 2007; 28: 342-354.
39. Wink J C, Goncalves MR, Laurencó C, Viana P, Almeida J, Bach JR. Effects of mechanical insufflation-exsufflation on respiratory parameters for patients with chronic airway secretion encumbrance. *Chest* 2004; 126: 774-780.

40. Chatwin M, Ross E, Hart N, Nickol A.H, Polkey MI, Simonds A.K. Cough augmentation with mechanical insufflation/exsufflation in patients with neuromuscular weakness. *Eur Respir J*. 2003; 21:502-508.
41. Bach J.R. Mechanical Insufflation – exsufflation. Comparison of peak expiratory flows with manually assisted and unassisted coughing techniques. *Chest*. 1993; 5:1553-60.
42. American Thoracic Society, European Respiratory Society. ATS/ERS statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:1390–1413.
43. Nixon PA, Orenstein DM, Kelsey SF, Doershuk CF. The prognostic value of exercise testing in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1992; 327:1785–1788.
44. Orenstein DM, Hovell MF, Mulvihill M, Keating KK, Hofstetter CR, Kelsey S, Morris K, Nixon PA. Strength vs aerobic training in children with cystic fibrosis: a randomized controlled trial. *Chest*. 2004;126: 1204-14.
45. Braggion C, Cornacchia M, Miano A, Schena F, Verlato G, Mastella G. Exercise tolerance and effects of training in young patients with cystic fibrosis and mild airway obstruction. *Pediatr Pulmonol* 1989;7:145–152.
46. Bar-Or O. Pediatric sports medicine for the practitioner. New York, NY: McGraw-Hill, 1983.
47. Andreasson B, Jonson B, Kornfalt R, Nordmark E, Sandstrom S. Long-term effects of physical exercise on working capacity and pulmonary function in cystic fibrosis. *Acta Paediatr Scand* 1987;76:70–75.
48. Edlund LD, French RW, Herbst JJ, Ruttenburg HD, Ruhling RO, Adams TD. Effects of a swimming program on children with cystic fibrosis. *Am J Dis Child* 1986; 140:80–83.
49. Cerny F. Relative effects of bronchial drainage and exercise for in-hospital care of patients with cystic fibrosis. *Phys Ther* 1989;69:633–639.
50. Leith D, Bradley M. Ventilatory muscle strength and endurance training. *J Appl Physiol*. 41:508, 1976.
51. Keens TC, Krastins IR, Wannamaker EM, Levison H, Crozier DN, Bryan AC. Ventilatory muscle endurance training in normal subject end patients in cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 116: 853, 1977.
52. Asher MI, Pardy RL, Coates AL, Thomas E, Macklem PT. The effect of inspiratory muscle training in patients with cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126; 855- 59.
53. Sawyer EH, Clanton TL. Improved pulmonary function and exercise tolerance with inspiratory muscle conditioning in children with cystic fibrosis. *Chest* 1993; 104: 1490-7.
54. De Jong W, Van Aalderen WM, Kraan J, Koeter GH, Van der Schans CP. Inspiratory muscle training in patients with cystic fibrosis. *Respir Med* 2001; 95: 31-6.
55. Lötters F, van Tol B, Kwakkel G, Gosselink R. Effects of controlled inspiratory muscle training in patients with COPD: a meta-analysis. *Eur Respir J*. 2002; 20: 570-6.
56. Szeinberg A, Marcotte JE, Roizin H, Mindorff C, England S, Tabachnik E, Levison H. Normal values of maximal inspiratory and expiratory pressures with a portable apparatus in children, adolescents, and young adults. *Pediatr Pulmonol*.1987; 3: 255-8.
57. Zenteno D, Puppo H, Vera R, Torres R, Chug-Kuo, Salinas P, Prado F. Guías de rehabilitación pulmonar para niños con enfermedades respiratorias crónicas. *Rev Neumología Pediátrica*. Art en prensa.
58. Bradley J, Moran F. Physical training for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(2): CD002768.
59. Proesmans M, Balinska-Miskiewicz W, Dupont L, Bossuyt X, Verhaegen J, Høbye N, Boeck K. Evaluating the “Leeds criteria” for *Pseudomonas aeruginosa* infection in a cystic fibrosis centre. *Eur Respir J* 2006; 27: 937–943.





60. Smyth A, Walters S. Prophylactic antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(3): CD001912. Review. PMID: 12917916 [PubMed - indexed for MEDLINE].
61. Ryan G, Mukhopadhyay D, Singh M. Nebulised anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(3):CD001021.
62. Konig P, Poehler J, Barbero GJ. A placebo-controlled, double-blind trial of the long-term effects of albuterol administration in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 1998; 25: 32-6.
63. Hordvik NI, Sammut PH, Judy CG, Colombo JL. Effectiveness and tolerability of high-dose salmeterol in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2002 Oct;34(4):287-96.
64. Cheng K, Ashby D, Smyth R. Oral steroids for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2): CD000407. Review.
65. Dezateux C, Walters S, Balfour-Lynn I. Inhaled corticosteroids for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD001915.
66. Jones AP Wallis CE. Recombinant human deoxyribonuclease for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(3):CD001127.
67. Wark PA, McDonald V. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(1):CD001506.
68. Jaffé A, Francis J, Rosenthal M, Bush A: Long-term azithromycin may improve lung function in children with cystic fibrosis. *Lancet* 1998, 351:420.
69. Wolter J, Seeney S, Bowler S, Masel P, McCornack J: Effect of long term treatment with azithromycin on disease parameters in cystic fibrosis: a randomised trial. *Thorax* 2002, 57:212-216.
70. Equi A, Balfour-Lynn IM, Bush A, Rosenthal M: Long term azithromycin in children with cystic fibrosis: a randomised, placebo controlled crossover trial. *Lancet* 2002, 360:978-984.
71. Moran F, Bradley J. Non-invasive ventilation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(2): CD002769.
72. Efrati O, Kremer M, Barak A, Augarten A, Reichart N, Vardi A, Modan-Moses D. Improved Survival Following Lung Transplantation with Long-Term Use Of Bilevel Positive Pressure Ventilation in Cystic Fibrosis. *Lung* 2007;185:73-79.
73. Rivera-Spoljaric K, Faro A. Fibrosis quística: ¿Cuándo referir un niño para trasplante pulmonar?. *Rev Neumol Pediatr* 2007; x: 84-89.
74. Poustie V J, Smyth RL, Watling RM. Oral protein calorie supplementation for children with chronic disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(3):CD001914.
75. Conway SP, Morton A, Wolfe S. Enteral tube feeding for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD001198.
76. David V, Iguenane J, Ravilly S. Patient education in cystic fibrosis: what skills for the patient?. *Rev Mal Respir.* 2007; 24:57-62.
77. Downs JA, Roberts CM, Blackmore AM, Le Souëf PN, Jenkins SC. Benefits of an education programme on the self-management of aerosol and airway clearance treatments for children with cystic fibrosis. *Chron Respir Dis.* 2006;3:19-27.
78. Bartholomew LK, Czyzewski DI, Parcel GS, Swank PR, Sockrider MM, Mariotto MJ, Schidlow DV, Fink RJ, Seilheimer DK. Self-management of cystic fibrosis: short-term outcomes of the Cystic Fibrosis Family Education Program. *Health Educ Behav.* 1997 ;24:652-66.
79. Tan A, Bhalla P, Smyth R. Vaccines for preventing influenza in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD001753.



80. Abbott J, Gee L. Quality of life in children and adolescents with cystic fibrosis: implications for optimizing treatments and clinical trial design. *Paediatr Drugs*. 2003;5:41-56.
81. Henry B, Aussage P, Grosskopf C, Goehrs JM. Development of the Cystic Fibrosis Questionnaire (CFQ) for assessing quality of life in pediatric and adult patients. *Qual Life Res*. 2003;12:63-76.
82. Modi AC, Quittner AL. Validation of a disease-specific measure of health-related quality of life for children with cystic fibrosis. *J Pediatr Psychol*. 2003;28:535-45.
83. Pane S, Solans M, Gaité L, Serra-Sutton V, Estrada D & Rajmil L. Instrumentos de calidad de vida relacionada con salud en la edad pediátrica. Revisión sistemática de la literatura: actualización. Agencia de Evaluación de Tecnología e Investigación Médicas 2006.
84. Griebisch, Coast & Brown. Quality-adjusted life-years lack quality in pediatric care: a critical review of published cost-utility studies in child health. *Pediatrics* 2005; 115: 600-614.
85. Glasscoe CA, Quittner AL. Psychological interventions for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(3):CD003148.
86. Turkel S, Pao M. Late consequences of chronic pediatric illness. *Psychiatr Clin North Am*. 2007;30:819-35.
87. Bregnballe V, Thastum M, Schiøtz PO. Psychosocial problems in children with cystic fibrosis. *Acta Paediatr*. 2007 ;96:58-61.
88. Cystic fibrosis adult care: consensus conference report. *Chest* 2004; 125(1Suppl): 1S-39S.