

Protocolo de atención
para pacientes portadores
de

Fibrosis Quística

Agosto, 2006
Montevideo

ENTIDADES PARTICIPANTES

Comité de Neumología de la Sociedad Uruguaya de Pediatría
Comité de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición de la Sociedad Uruguaya de Pediatría
Unidad de Fibrosis Quística del Hospital Maciel
Programa Nacional de Pesquisa Neonatal (BPS-CHLAEP-FM y MSP)

PARTICIPANTES

Dra. Anabel Akiki
Dra. Alicia Aznarez
Dra. Sylvia Brea
Dra. Graciela Caballero
Dra. Stella Cabeza
Dr. Aníbal Capano
Dra. Beatriz Carbajal
Dra. Dolores Holgado
Dra. Clara Jasinski
Dra. Graciela Lagomarsino
Dra. Cristina Lapidés
Dra. Carola López
Lic. Ft. Kitty Lowensberg
Dr. Osvaldo Martínez
Dra. Alicia Montano
Dra. M^a Isabel Moreira
Dra. M^a Catalina Pinchack
Dra. Alejandra Rey
Dra. Ivonne Rubio
Dra. María Rutz
Dra. M^a Julia Sarachaga
Dra. Francesca Spagna
Dra. Esther Spalter
Dra. María Noel Tanzi
Dra. Patricia Torello

INDICE

1. Introducción	5
2. Diagnóstico	7
3. Pesquisa neonatal	10
4. Cuidados	12
5. Enfermedad pulmonar	13
6. Tratamiento	14
7. Complicaciones	25
8. Fisioterapia respiratoria	28
9. Inmunizaciones	29
10. Manifestaciones gastrointestinales	30
11. Valoración del estado nutricional	37
12. Intervención nutricional	39
13. Enfermedad ósea relacionada con FQ	44
14. Diabetes relacionada con FQ	44
15. Anexo I	46
16. Anexo II	47
17. Anexo III	48
18. Anexo IV	49
19. Bibliografía	50

Este protocolo es el producto del compromiso entre médicos, autoridades, pacientes y familiares para obtener la mejor atención posible para la persona con Fibrosis Quística (FQ) en el Uruguay.

Se parte de la base de la experiencia de otros grupos de reconocida versación en el tema, adaptada en muchos casos a nuestra realidad.

Se adoptan medidas incuestionablemente refrendadas por la investigación y/o la experiencia, con evidencias aceptables.

Se prevén los mecanismos para futuras modificaciones a la luz de nuevos descubrimientos, por lo que este protocolo no puede ser de ninguna manera un documento cerrado, por el contrario estará abierto a futuras evidencias.

Un segundo paso será la creación de un **Centro** de atención de los pacientes con FQ como único medio internacionalmente aceptado para brindar asistencia integral a estas personas. Este Centro multidisciplinario será la concreción de un viejo sueño de todos los que de una manera u otra se relacionan a la afección y permitirá tener datos locales para futuras investigaciones.

La posibilidad de realizar el seguimiento de los pacientes y contar con datos longitudinales de los mismos hace que sea imprescindible la creación de una historia protocolizada que permita dicho seguimiento así como diseñar investigaciones que redunden en beneficio de los mismos. A esos efectos, se instrumentará un formulario de consentimiento informado para que, con la debida privacidad, se puedan usar datos de la historia para las investigaciones clínicas y la prosecución del Registro Uruguayo de FQ.

INTRODUCCION

La FQ es la enfermedad autosómica recesiva letal más frecuente entre los caucasoides. Descripta en 1938 por la patóloga americana Dorothy Andersen y caracterizada clínicamente por Fanconi, el gen causante fue aislado en 1989. Este gen produce una alteración en el factor de transmembrana de la FQ (CFTR, por sus siglas en inglés), que es un verdadero canal de cloro, regulado por el AMPc. La modificación más frecuente es la $\Delta F508$, pero hasta el momento hay descritas más de 1000 mutaciones.

La FQ como entidad nosológica es reconocida de larga data en el Uruguay, pero es a partir del Primer Congreso Latinoamericano de FQ, llevado a cabo en Argentina en 1986, que se crean asociaciones de padres y médicos dedicados al tema, e incluso es Uruguay sede del IV Congreso Latinoamericano de FQ en Noviembre de 1991.

En 2004, Horacio Cardozo y cols., determinan la frecuencia de la mutación $\Delta F508$ en la población general y en base a la frecuencia de ésta, la prevalencia de la enfermedad es de 1:9, 613 (1×10^{-4}).

Para una población de 3.200.000 habitantes se esperarían 330 pacientes aproximadamente.

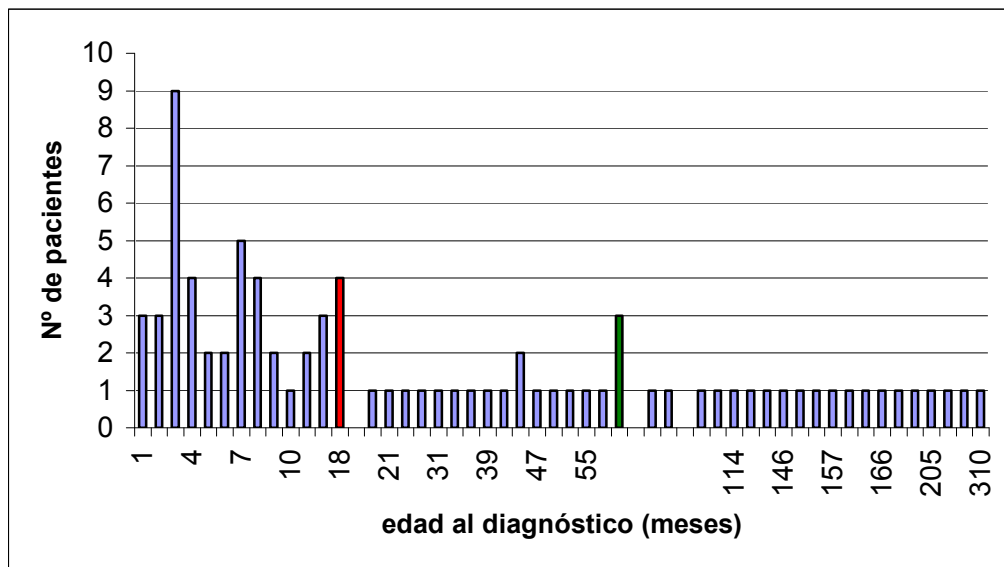
En 2002, un taller de OPS/ECFTN/ICF(M)A/ECFS sobre la epidemiología de la genética molecular de la FQ concluye que la constitución étnica de Ibero América es muy heterogénea. En países como Uruguay y Argentina, cerca de 90% de la población es caucásica, mientras que en otros, por ejemplo México, Colombia o Chile, entre 57% y 85% es mestizo (caucásica + mezcla amerindia). Además, en Uruguay, Ecuador, Colombia, Venezuela y Brasil, la presencia de descendientes de origen africano es importante, aunque su porcentaje no exceda 10%. La gama de incidencia de FQ es de 1/3900 a 1/8500 neonatos en Cuba y México respectivamente.

La discordancia entre los estudios de prevalencia de las mutaciones en la población adulta y los resultados de las frecuencias encontradas en estudios de neonatos en otros países latinoamericanos, no permite sacar conclusiones definitivas sobre la prevalencia de la FQ en Uruguay.

A partir de 1999 se lleva un Registro Uruguayo de FQ, que a la fecha actual suma 83 pacientes, es decir, la tercera parte de lo esperado. Si bien no todos los pacientes diagnosticados llegan al registro, el porcentaje que no lo hace es escaso. Se estaría subdiagnosticando la afección por el conocimiento incompleto de la misma y de sus múltiples formas de manifestación. Resulta imprescindible entonces, aclarar también varios puntos del diagnóstico, que lleven a cerrar la brecha entre lo que se encuentra y lo que debería encontrarse, además de intentar una prevención o previsión de complicaciones.

Entre estos pacientes, un 22 % tiene más de 18 años y entre ellos hay una maestra, una abogada, un administrador de empresas y estudiantes. Hay padres y madres de niños portadores de FQ, con lo que el consejo genético se hará imprescindible.

La edad mediana del diagnóstico en 2004 fue de 18 meses (gráfica 1), igual que el promedio de edad al diagnóstico (1.5 años). En nuestro registro en 45% de los pacientes se confirmó el diagnóstico en el primer año de vida, otro 10% fue diagnosticado entre 1 y 2 años de edad y otro 20% se diagnosticó entre los 2 y 6 años, de manera que el 75% de los pacientes tuvo diagnóstico a los 6 años de edad. En el grupo restante (25%), el rango de edades al diagnóstico va desde 7,5 a los 25 años.



Gráfica 1. Distribución de la edad al momento del diagnóstico en pacientes portadores de fibrosis quística.

La proporción de homocigotos para $\Delta F508$ es de 23 %, de heterocigotos para $\Delta F508$ de 41 % y de 36 % para otras mutaciones, de un total de 56 pacientes del registro donde se hizo estudio molecular.

DIAGNÓSTICO

Los criterios para establecer el diagnóstico, son iguales en adultos y niños. Se sospecha FQ por la presencia de uno o más de los caracteres fenotípicos de la misma (tabla 1), por la historia de FQ en un hermano, o por el resultado positivo del test específico de pesquisa neonatal (dosificación de Tripsina Inmunorreactiva en sangre de talón).

El diagnóstico se confirma documentando la disfunción del Factor Regulador de la Conductancia Transmembrana (CFTR). Cuando se realiza en un laboratorio experimentado y de acuerdo con la descripción clásica, la iontoforesis cuantitativa por pilocarpina o test del sudor es la prueba diagnóstica de elección en el momento actual. Debe ser el test inicial a ser realizado en un caso sospechoso. Aunque hay un espectro de valores de cloruros, desde normal (menor a 40 mMol), a valores intermedios (40-60 mMol), o elevados (mayor de 60 mMol), la concentración de cloruros en el sudor será anormal en el 90 % de los casos. El peso mínimo de sudor aceptado es de 100 mg. Sin embargo, dos test del sudor con valores normales no pueden ser usados como el único criterio para descartar el diagnóstico. (Anexo I)

En pacientes sospechosos de FQ, que tienen un valor normal o intermedio de cloruros en el sudor, debe realizarse el análisis de las mutaciones del CFTR. Se utilizará un panel que contenga las 18 mutaciones más frecuentemente halladas en el Uruguay, para facilitar y acelerar el diagnóstico. La sensibilidad de ese test es limitada al 80% de los alelos en casos de FQ, porque los paneles (comerciales o domésticos) no detectan la mayoría de las más de 1300 mutaciones identificadas, y los pacientes que se diagnostican más allá de los 18 años, son más propensos a tener mutaciones infrecuentes o no identificadas. En estos casos, se podrá hacer un análisis más exhaustivo de las mutaciones por la secuenciación del gen, lo cual no ha sido instrumentado aún, pero es técnicamente factible en Uruguay, una vez que se decida la necesidad de realizarlo.

Para los pacientes sospechosos de tener FQ, en los cuales el diagnóstico no se puede hacer sobre la base de la identificación de dos mutaciones del CFTR, se puede usar la medida de la diferencia de potencial epitelial nasal, técnica que no está disponible por el momento en nuestro medio.

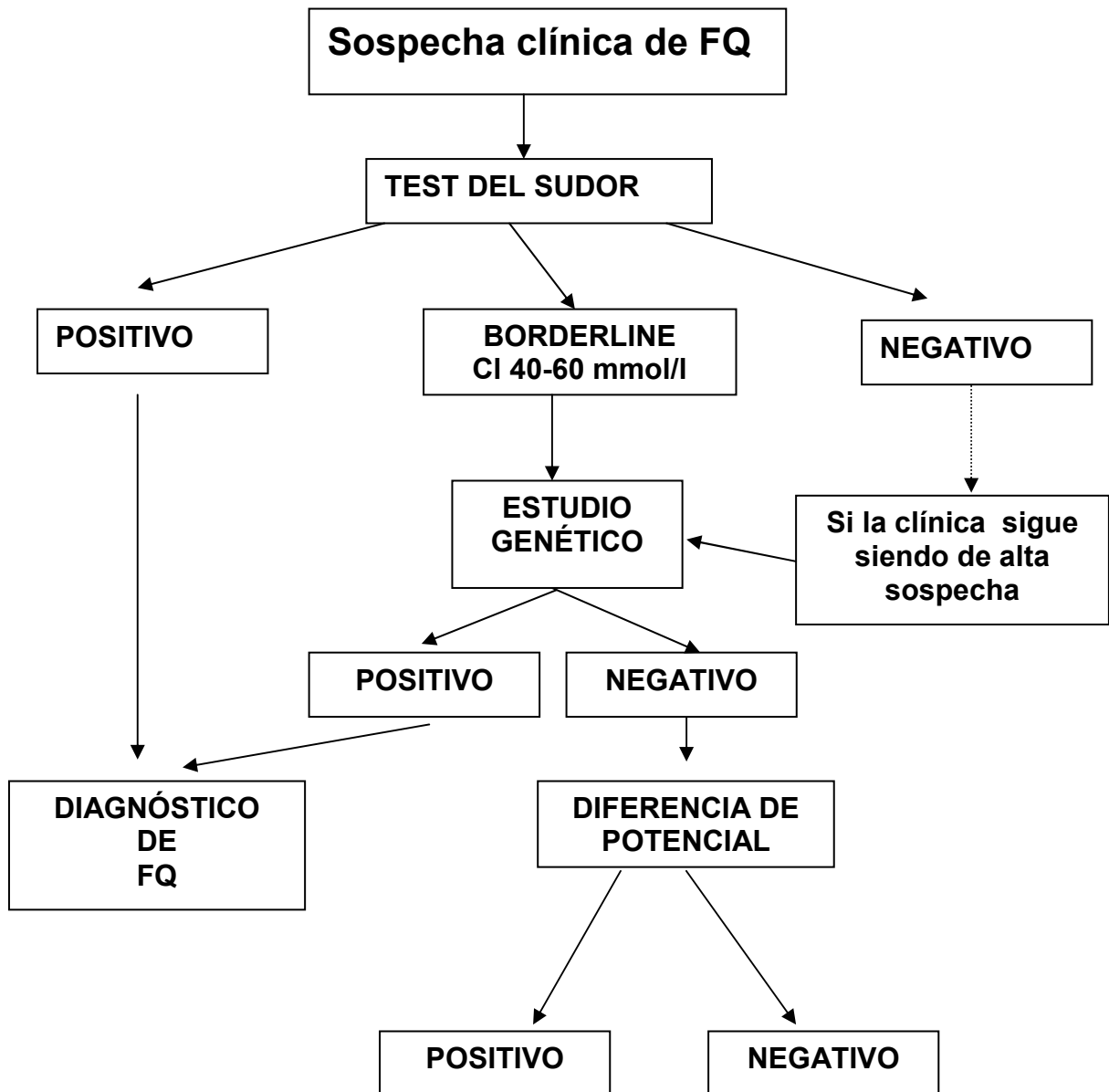
Los pacientes adultos suelen consultar con presentaciones atípicas, como pancreatitis crónica o recurrente, sinusitis crónica o ausencia bilateral congénita de los vasos deferentes (ABCVD). Los hombres que presentan azoospermia obstructiva secundaria a ABCVD constituyen un problema diagnóstico particularmente desafiante. La mayoría no tienen otras manifestaciones fenotípicas de FQ, pero 50 a 60 % de estos individuos llevan una mutación FQ identificable, y de 15 a 20% son heterocigotos compuestos. El diagnóstico de FQ se hará en tales casos, solo si hay elevación del cloro en el test del sudor, dos mutaciones FQ y/o una medida anormal del potencial nasal transepitelial. En estas personas es importante considerar diagnósticos alternativos como inmunodeficiencias, disquinesia ciliar y el síndrome de Young en los pacientes con presentaciones atípicas.

Los pacientes que reciben un diagnóstico de FQ como adultos pueden estar sobrecogidos por las implicancias de la enfermedad que lleva a una muerte prematura para muchos niños y jóvenes adultos. Es importante educarlos y en particular, deben estar informados que muchas veces, las personas que reciben ese diagnóstico en la edad adulta, suelen tener mejor pronóstico que los pacientes que lo reciben en la tierna infancia.

Tabla 1. Síntomas consistentes con el diagnóstico de FQ.
Enfermedad sinopulmonar crónica manifestada por:
Colonización / infección persistente con patógenos atípicos incluyendo: <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> no tipificable, <i>Pseudomona aeruginosa</i> mucoide y no mucoide y <i>B. Cepacia</i> .
Tos crónica y producción de esputo.
Anomalías persistentes en la radiografía de Tórax (por ejemplo: bronquiectasias, atelectasias, infiltrados e hiperinsuflación).
Obstrucción de la vía aérea manifestada por sibilancias y atrapamiento aéreo.
Pólipos nasales y anomalías de los senos paranasales en la radiografía o en la tomografía
Dedos en palillo de tambor.
Anomalías nutricionales y gastroenterológicas incluyendo:
Intestinales: Síndrome de obstrucción intestinal distal y prolapso rectal.
Pancreáticas: Insuficiencia pancreática y pancreatitis recurrente.
Hepáticas: enfermedad hepática crónica manifestada por evidencias clínicas o histológicas de cirrosis focal biliar o cirrosis multinodular.
Nutricional: Falla en el crecimiento (malnutrición calórico-proteica), hipoproteinemia y edema y complicaciones secundarias a déficit de vitaminas liposolubles.
Síndromes de pérdidas de sal: depleción salina aguda y alcalosis metabólica crónica.
Anomalías urogenitales masculinas que derivan en azoospermia obstructiva

Fuente: Yankaskas J.R y cols. Cystic Fibrosis Adult Care: Consensus Conference Report. Chest 2004;125;1-39 DOI:10.1378/Chest.125 1_suppl 1S

ALGORITMO DIAGNÓSTICO



Adaptado de Máiz L. y cols. Normativas SEPAR

PESQUISA NEONATAL

El Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) publicó el resultado de un taller que organizó en 2003 junto con la Fundación de la Fibrosis Quística (CFF) para examinar los beneficios y los riesgos de la pesquisa neonatal para la FQ. El informe incluye una evaluación de los beneficios y riesgos de la misma y provee recomendaciones para implementarla. La evidencia presentada sostiene la utilidad clínica de este tipo de pesquisa. Los beneficios demostrados incluyen mejor crecimiento y desarrollo cognitivo, hospitalizaciones reducidas, y mejor supervivencia. Los riesgos incluyen los efectos psico-sociales en niños portadores y sus familias. Por la fuerza de la evidencia, los autores concluyen que los beneficios en salud del rastreo neonatal para FQ pesan más que los riesgos, por lo que la recomiendan de rutina, en conjunto con sistemas para asegurar el acceso al cuidado de salud de calidad de los enfermos de FQ.

Se realizará una extracción de sangre del talón sobre papel de filtro, a partir de las 48 h de vida del recién nacido, antes del alta hospitalaria, para la detección precoz de FQ en todos los Recién Nacidos. La punción de talón permite una fácil extracción de las muestras de sangre y no es traumática para el niño. El marcador de la FQ neonatal es la Tripsina Inmunorreactiva (TIR) o IRT por sus siglas en inglés. La dosificación de la actividad de IRT o TIR se realizará por Inmunoensayo (RIA o DELFIA). Ante un resultado de sospecha (IRT mayor a 90 ng/ml) se citará nuevamente al paciente para realizar las pruebas (moleculares y test del sudor) indicadas para la confirmación diagnóstica (Figura 1). Puesto que los programas de pesquisa neonatal son actividades de prevención en salud pública, su eficacia depende no sólo de disponer de un espécimen adecuado para su realización y de un laboratorio que aplique métodos fiables, sino que deben garantizar la cobertura universal y la adecuada coordinación con el resto de los recursos asistenciales, para ofrecer el diagnóstico y tratamiento eficaces a los individuos detectados. La experiencia detallada de la investigación neonatal de FQ se ha informado para 20 programas de todo el mundo. En total más de 5 millones de neonatos fueron investigados con una tasa de falsos positivos baja (0,5 por 1.000), una tasa aceptable de verdaderos positivos descubiertos (90%), y un valor predictivo positivo favorable de 33% (uno de cada 3 RN derivados para test del sudor, son verdaderos (FQ). La mayoría de los falsos negativos corresponde a pacientes con íleo meconial, donde la TIR tiene valores normales.

Todo lo aquí propuesto debe enmarcarse dentro de la concepción que, una vez creado el Centro y viendo la viabilidad del mismo, el país defina la necesidad de esta pesquisa.

FIBROSIS QUÍSTICA

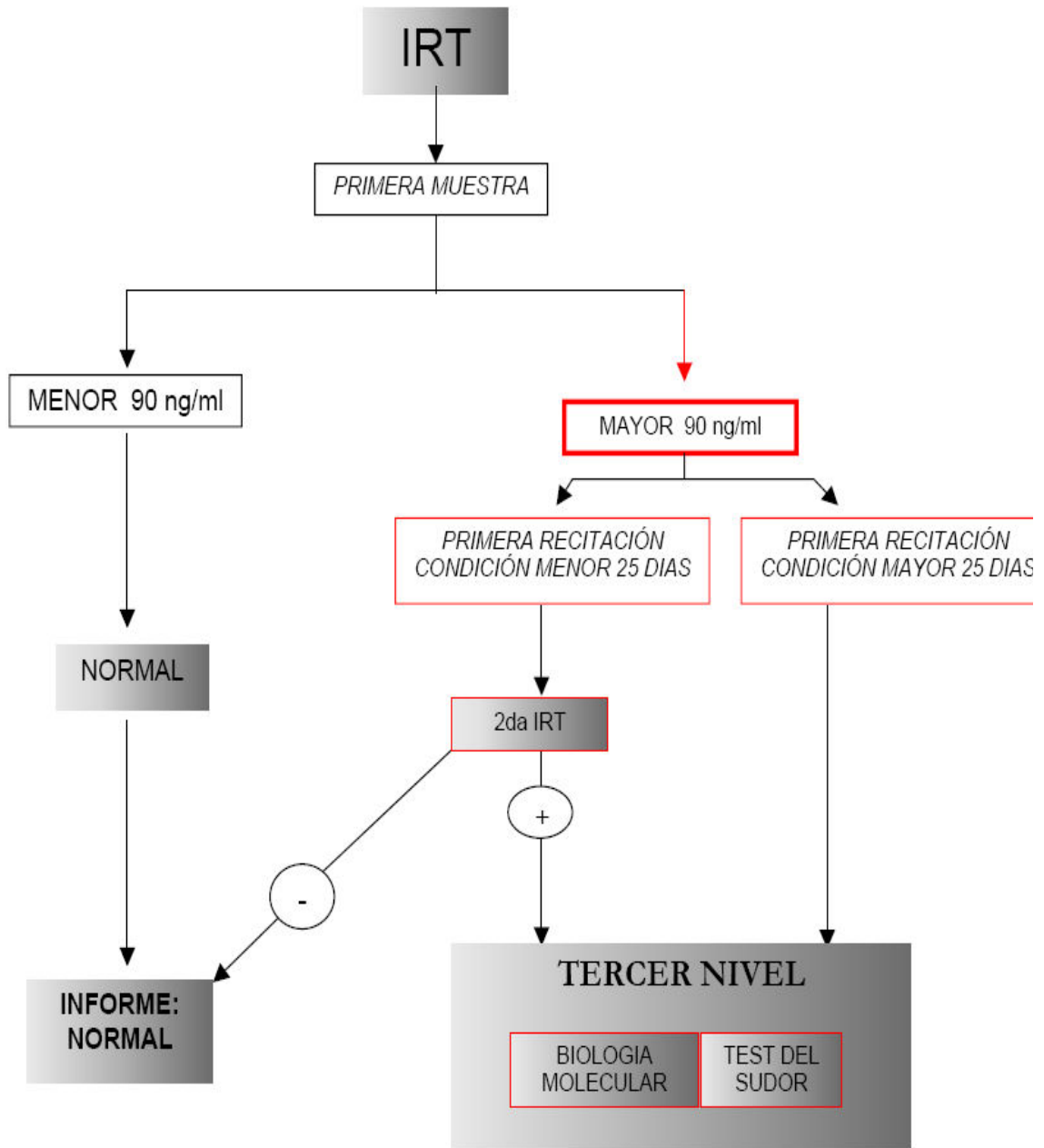


Figura 1. Pesquisa Neonatal

Fuente: Programa De Pesquisa Neonatal. Volumen 1. Comunicaciones Publicación de la Red de Pesquisa Neonatal Coordinación Redes de Salud. Secretaría de Salud Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

CUIDADOS

Si bien no hay datos que comparen las diferentes formas de atender a los pacientes, basados en la fuerte asociación entre el establecimiento de Centro de tratamiento de FQ y mejoría de la evolución de los pacientes, el Comité de expertos de Chest, recomienda un abordaje multidisciplinario para adultos y niños. El equipo de salud debe incluir pediatras, médicos, neumólogos de niños y adultos, gastroenterólogos de niños y adultos, licenciada en enfermería, auxiliares de enfermería, fisioterapeutas respiratorios, nutricionista, sicólogos y asistentes sociales. Además debe contar con otros especialistas (urólogos, psiquiatras, cirujanos, endocrinólogos, genetista, otorrinolaringólogo, cardiólogo, etc) para consultar en caso de complicaciones. Idealmente, todos los miembros del equipo deben tener entrenamiento en el cuidado de estos pacientes. El personal de apoyo debe estar pronto en el caso que el equipo se vea impedido de hacerlo por licencias u otros factores.

Los objetivos primarios en el cuidado de estos pacientes serán:

- 1) Asegurar un cuidado óptimo.
- 2) Facilitar el acceso a los cuidados médicos pertinentes.
- 3) Coordinar los tratamientos entre especialistas y los médicos de primer nivel.
- 4) Lograr una buena calidad de vida y la máxima independencia para cada paciente.

El contacto frecuente de los pacientes con el Centro es muy importante para lograr estos objetivos.

En niños recién diagnosticados se puede requerir **una visita cada 15 días** o más frecuente, según necesidad. Luego, cuando están estabilizados, se los controlará cada mes. A los niños por encima de los 6 años y a los adultos, se los podrá controlar cada 3 meses, dependiendo de la situación clínica de cada uno.

En caso de atenderse en otra clínica, la coordinación y comunicación con el profesional que va a estar a cargo de ese paciente es esencial. El manejo óptimo del paciente requiere del aporte de cada uno de los miembros del equipo. La evaluación e intervención de cada miembro del equipo deberá ser individualizada para adaptarse a las circunstancias de cada paciente. Sin embargo, se recomienda un mínimo de una evaluación por año por cada uno de los miembros del equipo. Estas evaluaciones se acompañarán de la apreciación de la adherencia al tratamiento y la identificación de problemas psico-sociales que surjan. Sería ideal realizar una revisión conjunta periódica del estado de cada paciente y la formulación de un plan de tratamiento que será consignado en la historia y comunicado al médico tratante, en caso que el paciente no se asistiera en el Centro.

ENFERMEDAD PULMONAR

EVALUACIÓN (Anexo II)

Se hará **monitorización periódica de los síntomas, examen físico** y en la mayoría de las visitas **una espirometría** para los adultos y en el caso de los niños por encima de los 6 años. El volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) expresado como el porcentaje del predicho o esperado según edad, talla y sexo, para una población no fumadora de referencia, es la medida objetiva más útil del estado del pulmón. La **saturación de oxígeno** debe ser medida rutinariamente en pacientes con enfermedad pulmonar de moderada a severa, para evaluar la necesidad de oxígeno suplementario. La medida de la saturación de oxígeno durante el ejercicio o el sueño puede estar indicada en algunas situaciones.

En los niños se hará una **evaluación microbiológica de secreciones respiratorias en cada visita**, con evaluación de la sensibilidad antibiótica. En los adultos se puede hacer cada 3 o 4 meses y por lo menos, una vez al año. El laboratorio de microbiología debe seguir pautas precisas para el procesamiento del esputo, de manera de aislar, eventualmente con cuantificación, el amplio rango de organismos encontrados en esas muestras. La obtención de la muestra para estudio bacteriológico por exudado faríngeo, que se ha estudiado en niños, no se acepta en adultos, a menos que no haya producción de esputos.

Aunque aún no haya evidencias (XII/2005) en nuestro medio del hallazgo de gérmenes Gram negativos multirresistentes como: *B. cepacia*, *Strenotrophomonas maltophilia* y *Achromobacter xylosoxidans* estos pueden encontrarse hasta en un tercio de los adultos y tienen implicancias significativas en el manejo de la enfermedad y en el control de la infección. El laboratorio debe ser capaz de distinguir entre estos organismos y realizar un panel extendido de sensibilidades, si es necesario. El test de sinergia de antibióticos, que no se realiza en nuestro país por ahora, puede llegar a ser instrumentado.

La **Radiografía de tórax** (RxTx) puede ser usada, no sólo para constatar lesiones o la respuesta al tratamiento instituido, sino para documentar la progresión de la enfermedad, de acuerdo a un puntaje estandarizado. (Anexo III y IV)

No se justifica una Rx Tx anual, pero hay una opinión de consenso (Chest), de obtener una radiografía de frente y perfil cada 2 a 4 años en pacientes en condición estable. La radiografía también será considerada en pacientes con signos y síntomas de descompensación respiratoria. La tomografía de Tórax puede ser apropiada en ciertas situaciones clínicas, pero no puede recomendarse como una práctica de rutina.

Otros diagnósticos deberán considerarse en aquellos pacientes cuyos síntomas, curso clínico o respuesta al tratamiento sean atípicos de la FQ.

TRATAMIENTO

Los pilares del tratamiento pulmonar incluyen:

- 1) **Antibióticos**
- 2) **Mejoría del clearance (aclaramiento) mucociliar**
- 3) **Soporte nutricional**

Estos se aplican a niños y adultos destacándose: **terapia con antibióticos para las exacerbaciones pulmonares y terapia crónica de supresión, higiene de la vía aérea y ejercicio, terapia con agentes mucolíticos, broncodilatadores, agentes antiinflamatorios, oxígeno suplementario y soporte nutricional.**

Dado lo complejo del tratamiento este deberá ser controlado regularmente, evaluando la adherencia y los efectos secundarios potenciales o efectivos de las medicaciones empleadas.

EXACERBACIONES PULMONARES

Son comunes en niños y adultos. En adultos ya colonizados los antibióticos específicos se seleccionan sobre la base de un reciente cultivo de expectoración. La *Pseudomona Aeruginosa* (PsA) es, de lejos, el patógeno más comúnmente hallado en adultos y niños con FQ. No se conoce la exacta vía de entrada ni el mecanismo de la peculiar interacción entre la PsA y el epitelio pulmonar en FQ, aunque lo más probable en este caso, es una unión de los componentes del germen a la capa mucosa sobre las ciliias y una falla en la remoción de la capa mucosa espesada. Esta colonización pone en marcha una respuesta inflamatoria con liberación de citokinas, como la interleukina -8, que es quimiotáctica para los neutrófilos. Cuando la infección se hace crónica la PsA desarrolla una capa mucoide que la protege de la fagocitosis y puede restringir la penetración de los antibióticos. La patogenia de la infección pulmonar crónica ha sido clasificada como del tipo III de hipersensibilidad, con producción de anticuerpos específicos contra un gran número de antígenos bacterianos, complejos inmunes y gran número de neutrófilos. La liberación de grandes concentraciones de proteinasas lisosómicas séricas, excede la capacidad antiproteasa endógena y se suma a la destrucción del tejido endobronquial para ser responsable de la reducción significativa de la esperanza de vida de los pacientes.

No existen criterios uniformes para definir la severidad de una exacerbación, pero se describen varios síntomas o signos, cuya presencia en mayor o menor número puede graduar la intensidad de la misma y, por lo tanto, su tratamiento. (Tabla 2)

- 1) Signos y síntomas: incremento de la tos, frecuencia y duración; en las secreciones bronquiales se observará aumento de la cantidad, viscosidad, cambios de color, a veces hemoptisis; disminución de la tolerancia al ejercicio, fatiga fácil; astenia, fiebre, disnea, taquicardia en ausencia de fiebre; polipnea, tirajes, anorexia, pérdida de peso, malestar general; cambios auscultatorios con rales nuevos o aumento de los existentes.

- 2) Cambios en la radiografía de tórax
- 3) Caída en la oximetría de pulso en 10 % respecto de los valores anteriores o menor de 91 % respirando aire ambiente.
- 4) Caída de la función pulmonar: disminución de la CVF y del VEF1 mayor del 10 % respecto de los valores anteriores.

La terapia con fluoroquinolonas se usa para exacerbaciones leves a moderadas. Dos antibióticos antipseudomonas se usan en combinación para una exacerbación pulmonar moderada a severa (por ejemplo, un aminoglucósido y un betalactámico). El tratamiento antibiótico se deberá indicar por 2 - 3 semanas. Las dosis y frecuencia de los mismos y vías de administración se detallan en las tablas 3 y 4. Se debe recordar que para muchos antibióticos las diferencias en el volumen de distribución y la velocidad de eliminación de los mismos en la FQ requieren dosis más altas e intervalos de dosificación más cortos. Ya se dijo que los adultos suelen tener más infecciones con organismos multirresistentes. En las exacerbaciones por esos organismos se usará una combinación de antibióticos. Se pueden usar antibióticos inhalados asociados a antibióticos parenterales, sobre todo por encima de los 6 años, pero no hay una validación de algún régimen.

En el caso de una infección respiratoria alta, se deberá ser agresivo, aumentando la fisioterapia, y si hay tos persistente, hacer cultivo y cubrir al paciente con terapia antiestafilocócica si no está colonizado con *Pseudomonas*.

El Centro deberá tener un control riguroso de las prácticas de prevención tanto en las clínicas con pacientes ambulatorios, como en la internación, de manera de prever la propagación persona a persona de estos organismos.

TERAPIA ANTIBIÓTICA CRÓNICA DE SUPRESIÓN

A menudo se usa esta modalidad porque el tratamiento de la exacerbación pulmonar no erradica la infección. La **tobramicina aerosolizada** (TOBI®) ha sido la terapia crónica de supresión más estudiada. Se ha visto mejoría de la función pulmonar, reduce la densidad de *Pseudomonas* en el esputo y disminuye el número de días de hospitalización de los pacientes. Estos estudios incluían pacientes con enfermedad pulmonar de moderada a severa, la cual estaba definida por un VEF1 entre 25% y 75% del predicho. Otros estudios han demostrado que los adolescentes tienen la respuesta más importante, aunque todas las categorías de edad y severidad mostraron una significativa mejoría con la terapia. No se ha visto, por ahora, un aumento de la prevalencia de la *Burkholderia Cepacia* u otros microorganismos en el grupo tratado con TOBI®. Hubo, sin embargo, un moderado aumento de la concentración inhibitoria mínima para PsA. La mejora sostenida en la función pulmonar por ahora sobrepasa el riesgo de resistencia a la tobramicina que se puede desarrollar con el tiempo, pero esto deberá ser considerado individualmente y en la evolución, ya que, como se dijo, esta es una normativa abierta. Esta terapia será considerada en todo paciente crónicamente **colonizado con PsA, mayor de 6 años, con VEF1 entre 25% y 75 %**. Los pacientes más severamente afectados pueden también beneficiarse, pero deberán ser cuidadosamente evaluados y monitorizados, para determinar si es de utilidad o no.

Es más difícil el caso de los levemente afectados con $\geq 75\%$ de FEV1, ya que la intervención precoz puede tener un impacto profundo en el subsiguiente curso de la enfermedad y porque la tendencia es hacia una terapia más agresiva, con una intervención más temprana. En estos casos, se tendrán en cuenta el número de exacerbaciones, una función pulmonar decreciente o aumento de los síntomas.

Uno de los puntos a considerar con esta terapia es la manera de hacer llegar los antibióticos a la vía aérea. La **TOBI®** debe ser empleada con los sistemas de nebulizadores que fueron validados en los ensayos clínicos.

Está específicamente formulada para inhalación usando PARI® LC PLUSTM Reusable Nebulizer y DeVilbiss® Pulmo-Aide® air compressor.

No debe de ser mezclada con la alfa dornasa en el nebulizador. En las situaciones que el paciente esté recibiendo varias medicaciones, el orden para la administración de las mismas es el siguiente: broncodilatador primero, seguido de la fisioterapia respiratoria, luego otras drogas inhaladas y finalmente TOBI®.

TOBI® debe administrarse en ciclos repetidos de 28 días, seguidos de 28 días sin medicación. Se hará dos veces por día

Si bien se han usado otros antibióticos en varios regímenes de administración, la eficacia y seguridad de estos ensayos no se ha determinado. **La colistina inhalada** se ha señalado como útil, pero tampoco los ensayos se han validado si bien es ampliamente usada en muchos centros con evidencia aceptada por consenso de expertos. Aunque se ha señalado como una rareza la resistencia a la droga se ha comenzado a encontrar alguna cepa de PsA resistente. Además la biodisponibilidad de la droga por inhalación no ha sido estudiada adecuadamente. La seguridad es también una preocupación, ya que se ha verificado broncoespasmo después de su administración en algunos pacientes.

Con el mismo criterio de terapia usada como recomendación de expertos se hallan la amikacina y la gentamicina.

Una terapia antipseudomona parenteral en un esquema de 2 semanas de tratamiento, 4 veces por año, sin relación a los síntomas, se usa en Dinamarca, pero un ensayo randomizado comparando este esquema con el tratamiento usual frente a las exacerbaciones no mostró diferencias en la evolución de ambos grupos, por lo que no se recomienda ese esquema en el momento actual.

No hay datos convincentes sobre el uso de una terapia antibiótica oral crónica en la población adulta. La administración de **azitromicina** en pacientes mayores de 6 años, crónicamente infectados con PsA, de acuerdo a varios ensayos controlados mostró mejoría clínica, definida como menos tiempo de internación y mejoría del VEF1. El mecanismo de acción no se conoce profundamente. El régimen recomendado es de 500 mg tres veces por semana para pacientes por encima de 40 kilos y 250 mg tres veces por semana en pacientes que pesan de 25 a 40 kilos. Esta terapia se usará por un período de 3-6 meses evaluando su efectividad. Se aconseja un cultivo para bacilos ácido alcohol resistente, por el riesgo de tener una infección por mico bacterias no tuberculosa, desarrollando resistencia a los macrólidos.

Tabla 2. Definiciones en el contexto del manejo de los pacientes con FQ

Colonización pulmonar	Presencia de <i>P. Aeruginosa</i> en el árbol bronquial, sin signos directos (inflamación, fiebre, etc.) o indirectos (respuesta antibiótica específica) de infección y daño tisular
Colonización crónica por Ps. Aeruginosa	Presencia de <i>P. Aeruginosa</i> en el árbol bronquial, por al menos 6 meses, basados en al menos 3 cultivos positivos con al menos 1 mes de intervalo entre ellos. Sin signos directos o indirectos de infección y daño tisular, como se mencionó anteriormente.
Infección pulmonar por Ps. Aeruginosa	Presencia de bacterias en el árbol bronquial, con signos directos e indirectos de infección y daño tisular. La infección también puede ser diagnosticada sobre la base de una respuesta positiva de anticuerpos en al menos 2 exámenes de pacientes que no expectoren y presenten cultivos bacterianos negativos.
Infección pulmonar crónica por Ps. Aeruginosa	Presencia de <i>P. Aeruginosa</i> en el árbol bronquial por al menos 6 meses, basadas en al menos 3 cultivos positivos con al menos 1 mes de intervalo entre ellos, con signos directos o indirectos de infección y daño tisular. Como en el caso anterior, se puede diagnosticar por 2 exámenes con respuesta positiva de anticuerpos.
Terapia de mantenimiento	Terapia antibiótica prolongada, continua o intermitente, administrada aún si los síntomas clínicos son discretos y los signos de exacerbación aguda de la enfermedad pulmonar están ausentes.
Terapia antibiótica profiláctica	Uso de antibióticos antes que la <i>P. Aeruginosa</i> haya sido detectada, de manera de prevenir la colonización y la infección.
Terapia antibiótica a demanda	El uso de antibióticos solo cuando los síntomas y signos de exacerbación aguda pulmonar estén presentes.

Fuente: Döring G y cols. For the Consensus Committee: Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a European consensus G. Eur Respir J 2000, 16:749-767.

Tabla 3. Dosis recomendadas de agentes antibacterianos en el manejo de las infecciones pulmonares por Ps. Aeruginosa en FQ.

Antibióticos	Vía de administración	Dosis en Mg/Kg/día	Nº de administraciones por día	Dosis máxima por día en g.
Amikacina	i.v.	30	2	-
Aztreonam	i.v.	150	4	8
	i.v.	100	En forma continua	8
Cefepime*	i.v.	100-150	2-3	6
Ceftazidime	i.v.	150-250	3-4	12
	i.v.	100-150	En forma continua	12
Ciprofloxacina	v.o.	30	2-3	1.5-2.25
Colistin*	inhalada	80-160	1-2	0.320
Sulfometato*	i.v.	160	3	0.48
Imipenem/cilastatina	i.v.	50-100	3-4	4
Meropenem	i.v.	60-120	3	6
	i.v.	60	En forma continua	3
Netilmicina*	i.v.	10	2	-
Ticarcilina*	i.v.	500-750	4	30
Tobramicina*	i.v.	10	2	-
Tobramicina	inhalada	150-300	1-2	0.6

* No existen actualmente en el mercado nacional

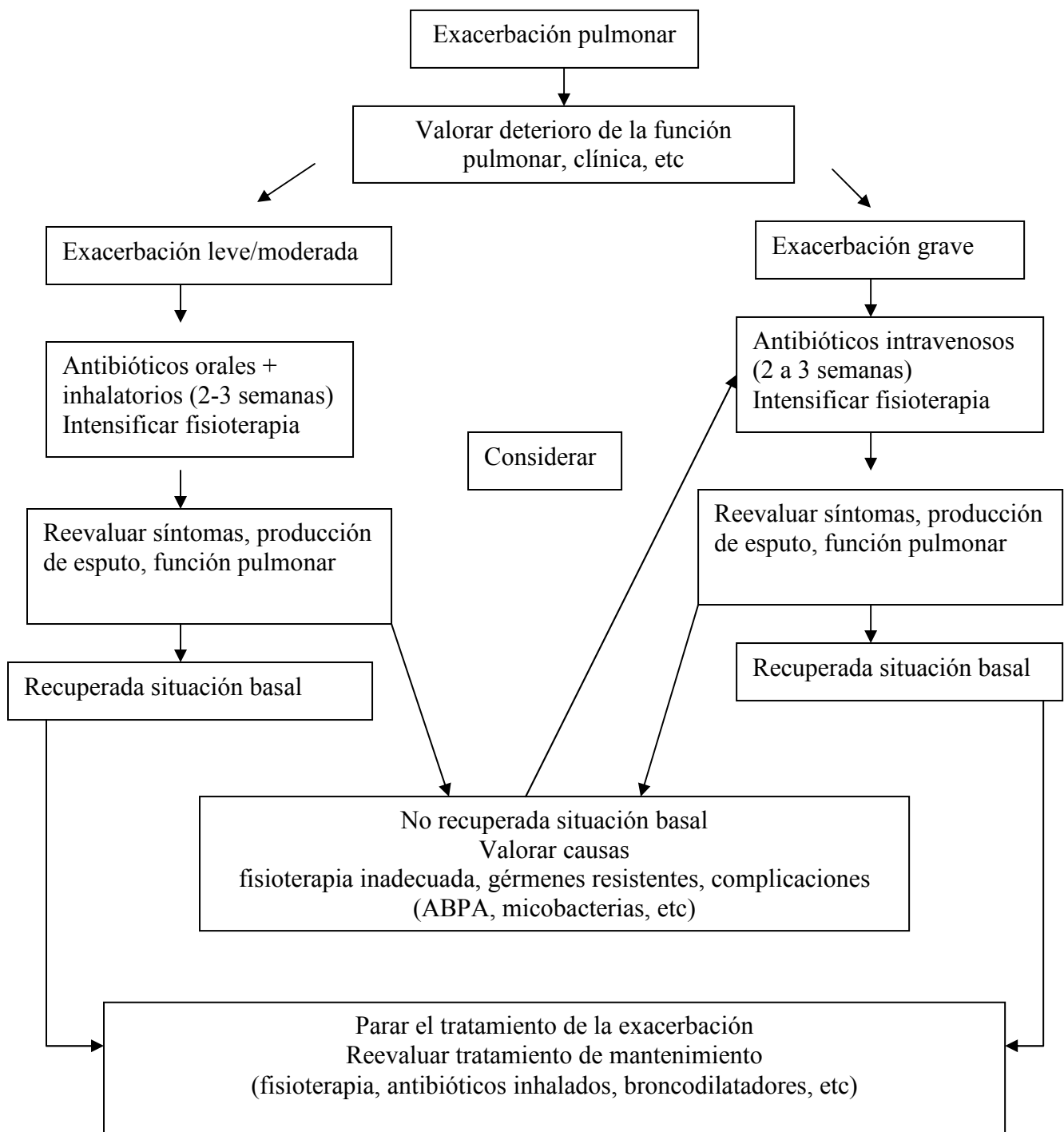
Fuente: Döring G y cols. For the Consensus Committee: Antibiotic therapy against Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis: a European consensus G. Eur Respir J 2000, 16:749-767.

Tabla 4. Tratamiento del paciente colonizado o con infección pulmonar por *Ps. Aeruginosa*.

Colonización pulmonar	Tto. ATB v/o y ATB nebulizado
Colonización crónica por <i>Ps. Aeruginosa</i>	Tto. 2 ATB sinérgicos (2-3 sem) i/v de acuerdo a cultivo y ATB nebulizado y seguimiento con colistin Inh + ciprov/o, tobramicina en nebulización meses alternos
Infección pulmonar por <i>Ps. Aeruginosa</i>	Tto. 2 ATB sinérgicos (2-3 sem) i/v de acuerdo a cultivo y ATB nebulizado y seguimiento con colistin Inh + ciprov/o, tobramicina en nebulización meses alternos
Infección pulmonar crónica por <i>Ps. Aeruginosa</i>	Tto. 2 ATB sinérgicos (2-3sem) i/v de acuerdo a cultivo y ATB nebulizado y seguimiento con colistin Inh + ciprov/o, tobramicina en nebulización meses alternos.
Terapia de mantenimiento	Terapia antibiótica prolongada, continua o intermitente, administrada aún si los síntomas clínicos son discretos y los signos de exacerbación aguda de la enfermedad pulmonar están ausentes.
Terapia antibiótica profiláctica	NO SE USA POR AHORA
Terapia antibiótica a demanda	El uso de antibióticos solo cuando los síntomas y signos de exacerbación aguda pulmonar estén presentes.

Fuente: Döring G y cols. For the Consensus Committee: Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a European consensus G. Eur Respir J 2000, 16:749-767.

Algoritmo de tratamiento de la exacerbación pulmonar en la FQ



Fuente : Máiz L. y cols. Normativas del diagnóstico y el tratamiento de la afección respiratoria en la fibrosis quística. Arch Bronconeumol 2001;37:316.

Terapia de erradicación de una primera infección por pseudomonas:

Colonización: En caso de no tener síntomas (generalmente en lactantes y preescolares) se iniciaría un a terapia con antibióticos inhalatorios (Tobramicina inhalada o Colistín, dependiendo de la disponibilidad) por 28 días y repetir el cultivo mensual.

Terapia de erradicación: En presencia de síntomas(tos diaria) o con cultivo positivo recurrente, agregar antibióticos vía oral como ciprofloxacina por 14 días al antibiótico inhalado. Es de destacar que en algunos centros se usa esa terapia por tres meses consecutivos.

El diagnóstico nuevo de FQ en un niño con tos, radiografía anormal o malnutrición , equivale a admisión al hospital para terapia antibiótica, evaluación y educación.

EJERCICIO E HIGIENE DE LA VÍA AÉREA

Hay una variedad de técnicas. La terapia convencional (TC) es la técnica de percusión y drenaje postural con alguna experiencia clínica que apoya su uso. El problema mayor con el uso de esta modalidad es la hipoxia, sobre todo en pacientes con enfermedad severa y con reflujo gastroesofágico (RGE). Demanda mucho tiempo y la adherencia al tratamiento se torna menor. A medida que el paciente crece, busca otro tipo de terapias, como ciclo activo de la respiración, técnicas de espiración forzada, aparatos de presión positiva espiratorias (máscara PEP, flutter), drenaje autogénico y sistemas de oscilación de alta frecuencia aplicada a la pared torácica (The Vest). Los metanálisis realizados sugieren que la TC produce más esputo que la ausencia de tratamiento y que al agregar ejercicio mejora el VEF1, sin encontrar otra diferencia. Los aparatos que usan presión positiva espiratoria (PEP) se han mostrado similares a la TC, aunque en un estudio, se mostró superior y era más efectiva que el flutter para mantener la función pulmonar.

No hay aún estudios que definan cual es mejor que otro.

Se sabe que la actividad física aumenta el clearance de la vía aérea y es un importante coadyuvante a las técnicas descritas. Un ensayo mostró que un ejercicio aeróbico regular, atenuaba la declinación de la función pulmonar en un período de 3 años, comparado a un grupo control. Además, el ejercicio físico vigoroso aumenta la función cardiovascular, aumenta la capacidad vital y mejora la calidad de vida. El nivel de adecuación física, medida como consumo máximo de oxígeno se correlaciona con la sobrevida en FQ. Idealmente los pacientes deben aprender ejercicios físicos bajo la supervisión de un fisioterapeuta calificado. En pacientes con enfermedad moderada a severa, es importante asegurar una adecuada oxigenación durante el ejercicio. Las actividades aeróbicas como natación, jogging y bicicleta son las más comúnmente recomendadas. A los pacientes se les recomendará ejercitarse varias veces por semana. Los regímenes de rehabilitación pulmonar adecuados a los adultos con enfisema y bronquitis crónica son útiles en FQ. El equipo de salud asesorará al paciente sobre el mejor régimen que se adapte a sus circunstancias. Típicamente, este consistirá de TC y/o un programa de higiene alternativo, y un programa de ejercicio aeróbico. La frecuencia y duración de cada tratamiento deberá ser individualizado. Los pacientes con una afectación mínima solo requerirán una sesión por día, mientras que otros, con un volumen mayor de secreciones,

pueden necesitar 3 o más sesiones por día. Sin embargo se insiste en la necesidad de individualizar los regímenes y asegurar la adherencia al que se adopte.

MUCOLÍTICOS

La DNasa recombinante humana, también conocida como dornasa alfa o Pulmozyme®, disminuye la viscosidad del esputo, catalizando el DNA extracelular en fragmentos más pequeños. En los ensayos se ha encontrado una modesta mejoría de la función pulmonar, disminución en las exacerbaciones pulmonares y alguna mejoría en síntomas relacionados a la FQ. En los pacientes tratados con DNasa la disminución de las infecciones respiratorias tuvo como consecuencia menos días de antibióticos parenterales y de hospitalización. No es claro si estas diferencias en la función pulmonar, observadas en el estudio, tendrán un impacto sobre la mortalidad, ya que en la secuencia del mismo, se vio una declinación de la función igual en el grupo tratado y el grupo placebo. Esto sugiere que la DNasa ha dilatado, pero no ha prevenido la progresión de la enfermedad, aunque a su vez, el grupo tratado era de más edad y con más enfermedad obstructiva que el control. Más recientemente, un estudio doble ciego controlado con placebo, en niños con enfermedad leve, mostró una modesta mejoría y reducción de las exacerbaciones pulmonares en un período de 2 años. No se conoce aún el impacto general de tratar a una población levemente afectada, pero, en todo caso, es una medicación que se debería aplicar en aquellos pacientes que cumplan varias reglas:

- mayores de 6 años,
- conscientes de la importancia de la medicación,
- con una enfermedad obstructiva de moderada a severa
- **con tos crónica productiva.**

Es una medicación relativamente segura, siendo los mayores efectos secundarios la ronquera, las alteraciones de la voz y la faringitis, y en la mayoría de los casos, es una manifestación auto limitada, que no requiere cesación de la terapia. No se ha encontrado alteraciones de la inflamación con su uso. Se ha constatado una disminución de la actividad de la elastasa de los neutrófilos y de los niveles de interleukina-8 en el esputo de los pacientes con FQ, tratados con DNasa. La terapia consiste en su administración mediante nebulización, luego de la fisioterapia, una vez por día (2,5mg;1mg/ml) con el equipamiento recomendado en un período de 6 meses y reevaluación. Puede ser comenzada en una exacerbación. Los pacientes deberán ser monitoreados en sus síntomas, test de función pulmonar y modelo de exacerbaciones. No hay un medio definitivo para juzgar la respuesta clínica, ya que en el ensayo más importante, los sujetos que no mostraron mejoría en la espirometría, tenían una reducción en las exacerbaciones. Incluso, la respuesta subjetiva del paciente a la droga, es un factor mayor en la decisión de continuar la terapia en el largo plazo. **Se enfatizará, igualmente, la necesidad de ser objetivos en el ensayo.** Si bien el alto costo de la DNasa, puede ser un factor a tener en cuenta en la prescripción de esta terapia el equipo médico considerará la oportunidad, dosis y duración del tratamiento.

La hemoptisis es una indicación formal de suspender el tratamiento.

No hay mucolíticos alternativos validados al momento. **La N-acetilcisteína** reduce la viscosidad del esputo in vitro, probablemente rompiendo las uniones bisulfídicas.

Ha sido usada en FQ, pero no hay estudios que la validen, y más aún, se ha descartado por ser muy irritante para la vía aérea superior y producir a veces bronco constricción. Algunos estudios europeos han sugerido un modesto beneficio en una forma oral de N- acetilcisteína, pero los estudios no lo han confirmado.

Hay un renovado interés en el uso de una solución salina hipertónica para facilitar la higiene de la vía aérea. Probablemente, lo hace por sus efectos sobre la viscoelasticidad del esputo. Un estudio corto mostró que la nebulización de una **solución salina al 6 -7 %** 2 veces por día mejoró las pruebas de función pulmonar sobre todo el FEV1, comparada con el grupo control. Tiene el potencial de producir broncoespasmo, pero esto puede ser evitado con la administración previa de un broncodilatador. Por ahora no se puede generalizar su uso. Deberá ser considerado en algún caso individual. La administración de la primera dosis deberá realizarse en un área donde pueda ser monitorizado frente a eventuales complicaciones.

BRONCODILATADORES

La mayoría de los pacientes con FQ muestran una hiperreactividad bronquial por lo menos alguna vez. Los broncodilatadores (BD) se han vuelto un componente habitual del régimen terapéutico. Los agonistas adrenérgicos nebulizados son los agentes más comúnmente prescritos. Son indicados para proveer alivio sintomático y previo a la Terapia Respiratoria Convencional, para facilitar la limpieza de la vía aérea. Se mostró que su uso de **mantenimiento**, sobre todo del **salbutamol**, revertía la progresión de la caída de la función pulmonar. Estos agentes suelen ser bien tolerados, si bien en algunos se puede ver un empeoramiento. El flujo aéreo puede disminuir paradójicamente o la hiperinsuflación puede empeorar, por una relajación del músculo liso y una disminución de la elasticidad de la vía aérea, pero en general, los beneficios superan largamente a las desventajas, que en todo caso, se considerarán en un plan individual. Esta medicación puede hacerse por nebulización o por aerosol presurizado y en general previo a la fisioterapia.

Los BD de larga acción también se han usado y en un estudio se asoció a una mejor preservación de la función y de la oxigenación nocturna. A su vez, la utilización de **salmeterol** en dosis altas (100µg-día) resultó segura y se asoció a mejor función pulmonar, menos intervenciones con ATB y menos síntomas respiratorios que la administración 2 veces al día de salbutamol nebulizado.

Los BD anticolinérgicos (BDA) pueden ser útiles en algunos pacientes, sobre todo el **bromuro de ipatropio**, incluso se menciona que pueden tener un mejor resultado que los BD adrenérgicos en adultos con FQ. Algunos pacientes parecen beneficiarse de una terapia de combinación entre un agonista adrenérgico y un agente anticolinérgico y, por lo tanto, se puede hacer un test terapéutico de una terapia combinada en pacientes con bronco espasmo que no se controlan solo con BD adrenérgicos.

La **teofilina** aumenta el clearance mucociliar, la contractilidad diafragmática y el impulso del SNC, pero desafortunadamente tiene un estrecho margen terapéutico que requiere la monitorización de las concentraciones plasmáticas. Además tiene una variedad de efectos adversos como náuseas, vómitos y RGE lo cual limita su uso en FQ.

TERAPIAS ANTIINFLAMATORIAS

Algunos pacientes con FQ tienen asma o síntomas asmáticos que requieren más que la terapia con BD solos. Todos los medicamentos que se usan en el asma pueden ser usados en estos casos. Los glucocorticoides inhalados u orales parecen ser más efectivos que el cromoglicato o el nedocromil. Otros pacientes con FQ, requieren el uso de corticoides orales para el tratamiento de la aspergilosis bronco pulmonar alérgica (ABPA). Esto se tratará en otro apéndice de complicaciones. Ahora se hará referencia al rol de los antiinflamatorios en los pacientes FQ que tienen infección e inflamación crónica de las vías aéreas. Los estudios que se han hecho con **prednisona** en varias dosificaciones no aconsejan un uso masivo de la misma, ya que los beneficios que se logran se hacen a expensas de efectos adversos inaceptables en la mayoría de los casos. Su uso solo podría justificarse en casos individuales, de corta duración en regímenes de días alternos, de 1 mg/Kg/día. Los **corticoides inhalatorios** no han probado su efecto y solo en grandes dosis se ha visto un beneficio, aunque aún no hay suficientes estudios que avalen su uso en estos casos.

El **Ibuprofeno** en dosis de 20 a 30 mg por Kg, hasta 1600 mg dividido en dos dosis por día, parece detener la progresión de la enfermedad en pacientes levemente afectados (con FEV1 de 60 % del predicho o esperado, sobre todo en niños entre 5 y 12 años). Sin embargo, se deberá hacer una monitorización de los niveles en sangre y descartar efectos adversos renales y digestivos sobre todo en forma de hemorragias. En pacientes adultos levemente afectados los riesgos potenciales del uso del Ibuprofeno deben ser cuidadosamente evaluados previo a su indicación. No hay estudios que avalen esta terapia en pacientes con enfermedad obstructiva de la vía aérea de moderada a severa (con FEV1 <60 % del predicho). Dado el riesgo de hemoptisis la terapia en este grupo se debe evitar.

El uso de **antileucotrienos** debe ser mejor estudiado.

OXÍGENO

El cor pulmonar con clínica aparente es un indicador de mal pronóstico. Se debe evitar el desarrollo o la progresión de la hipertensión pulmonar. Datos de un estudio en Toronto demostraron que la hipertensión pulmonar subclínica se desarrolla en una proporción significativa de pacientes con FQ y está fuertemente relacionada con la hipoxemia, independientemente de la función pulmonar. La hipertensión pulmonar subclínica está asociada a un aumento de la mortalidad comparada a un grupo con similar grado de pérdida de función en la espirometría, sin hipertensión pulmonar. La terapia más importante para la prevención de la hipertensión pulmonar es el uso de oxígeno aunque hay pocos datos en el caso de los FQ, por lo que la evidencia que se usa son los estudios en EPOC, donde el oxígeno ha mejorado la tolerancia al ejercicio y la sobrevida. El criterio sugerido de suplementación de oxígeno continuo es de PAO2 < de 55 mmHg respirando aire durante la vigilia o < 59 mm Hg en presencia de edema de MMII, policitemia o evidencia por ECG de falla cardíaca derecha. Como los pacientes suelen mostrar hipoxemia primero durante el ejercicio o durante el sueño se deberá investigar periódicamente esta posibilidad en pacientes con enfermedad pulmonar moderada a severa. El O2 se indica en el ejercicio si la saturación de O2 cae debajo de 88 a 90%. El O2 nocturno (controlado por una oximetría de pulso mínima de 8 horas) se indica si la saturación de O2 cae a esos niveles por igual o más del 10 % del período de sueño.

COMPLICACIONES

En general, los adultos tienen una enfermedad pulmonar más severa que los niños, lo que los expone a un riesgo más serio de complicaciones como la hemoptisis o el neumotórax.

El equipo que asista adultos, por lo tanto, deberá ser experto en manejar esas emergencias de forma inmediata y adecuada.

La mayoría de los pacientes FQ muere en la edad adulta de falla respiratoria, por lo que el equipo deberá estar preparado para afrontar las complejas situaciones médicas y psicosociales del final de la vida. Las directivas en los adultos sobre el manejo de estas situaciones se hablarán con ellos en el momento en que estén estables. Lejos de las exacerbaciones las decisiones individuales sobre admisiones a la UCI y apoyo ventilatorio y manejo del neumotórax, trasplante pulmonar y muerte serán acordadas entre pacientes, familia y equipo multidisciplinario tratante.

NEUMOTÓRAX

- En general se recomienda un tratamiento temprano y agresivo del neumotórax en los pacientes con FQ.
- La intervención quirúrgica debe de considerarse luego del primer episodio.

Su incidencia es de aproximadamente un 1% al año, incrementándose con la edad y la gravedad de la enfermedad. Se asocia a enfermedad más severa y puede poner en riesgo la vida.

La supervivencia de estos pacientes después del primer neumotórax es de 30 meses y como ya se dijo su presencia refleja severidad de la enfermedad de base. Hasta en el 40% de los pacientes el neumotórax puede ser bilateral.

Su tratamiento suele constituir una urgencia. La elección del mismo va a depender del tamaño del neumotórax y de la severidad de los síntomas.

Cuando el mismo es pequeño y no produce síntomas puede optarse por un tratamiento conservador con observación clínica o puede ser drenado. Aquellos neumotórax de mayor extensión (superior al 20% del volumen del tórax afectado) o que comprometen la función respiratoria deben ser drenados. La colocación de tubo de drenaje se hará por 5 a 7 días, máximo 15.

Se destaca la importancia de realizar un tratamiento antibiótico intravenoso precoz para prevenir retención de secreciones, lo que sería un factor negativo para la reexpansión pulmonar.

La pleurectomía, la abrasión pleural y la pleurodesis tienen rangos bajos de recurrencia del neumotórax en comparación con la simple observación o el uso de tubo de toracotomía, el cual se acompaña de una recurrencia muy alta (50%).

La instilación de talco o la instilación reiterada de sangre del propio paciente son alternativas efectivas. Las sustancias esclerosantes si bien no son una contraindicación absoluta para el trasplante, pueden hacer el mismo más dificultoso (manejo de los pulmones en forma más laboriosa, más adherencias, isquemia prolongada para pulmones donantes, sangrado excesivo).

HEMOPTISIS

Más del 50% de los pacientes presenta algún episodio de hemoptisis que, en la mayoría de los casos, se produce en el contexto de una exacerbación infecciosa y se corrige con su tratamiento. La incidencia de la hemoptisis masiva o amenazante (> 250 ml/24 h, presencia de tres o más episodios recurrentes de 100 ml/día en una semana o una hemorragia crónica lentamente progresiva que interfiera en la vida diaria del paciente) se estima en un 1% anual. Es más frecuente en los adolescentes y los adultos. Además de las medidas habituales en cualquier hemoptisis masiva, debe instaurarse tratamiento antibiótico intravenoso. Se debe evitar el uso de fármacos que interfieran con la coagulación (antiinflamatorios no esteroides, antibióticos derivados de la penicilina), sustancias inhaladas irritantes (antibióticos, Dornasa alfa) y fisioterapia respiratoria al menos en las primeras 24 a 48 h después del episodio. La indicación de vitamina K puede considerarse en los pacientes con insuficiencia pancreática. La fibrobroncoscopia debe realizarse siempre que sea posible para localizar el origen de la hemorragia y aplicar medidas tópicas. Si la hemorragia no cesa con la broncoscopia debe llevarse a cabo una embolización selectiva de las arterias bronquicas patológicas. La eficacia de esta técnica es del 75 al 93%, dependiendo de si se requiere una, dos o tres embolizaciones para controlar la hemoptisis. La cirugía de resección pulmonar sólo está indicada cuando no es posible controlar la hemoptisis con las medidas terapéuticas anteriores, el origen de la hemorragia está bien localizado y existe riesgo vital. El paciente y su familia debe ser informado de los riesgos de los procedimientos antes mencionados.

ASPERGILOSIS BRONCOPULMONAR ALÉRGICA (ABPA)

La prevalencia de la ABPA en la FQ oscila entre un 2 y un 15%. Su diagnóstico se basa en la combinación de una serie de criterios clínicos, radiológicos e inmunológicos (tabla 5). El diagnóstico es difícil en los pacientes con FQ ya que la clínica y los hallazgos tanto radiológicos como de laboratorio pueden ser similares a los detectados en la propia FQ. La positividad de los parámetros inmunológicos (IgE e IgG frente a *Aspergillus fumigatus*), junto con una elevación de las cifras de IgE total en un paciente con aumento de la tos, sibilancias, infiltrados pulmonares o con un deterioro de la función respiratoria que no responda al tratamiento convencional (antibióticos, broncodilatadores) debe alertar sobre esta complicación. Los esteroides por vía oral son el tratamiento de elección, a dosis de 0,5-1 mg/kg/día, inicialmente a diario durante dos semanas y con posterioridad manteniendo la misma dosis a días alternos durante al menos 3 a 6 meses según la evolución clínica, radiológica e inmunológica. En aquellos pacientes que no responden adecuadamente a los esteroides o que presentan importantes efectos secundarios, se puede plantear el uso del itraconazol. También es recomendable intensificar la fisioterapia respiratoria y utilizar broncodilatadores para reducir la carga antigénica de *Aspergillus* en la vía aérea. Los esteroides inhalados podrían tener un papel complementario en el tratamiento de la ABPA, pero todavía son necesarias más investigaciones para poder recomendar su utilización.

Tabla 5: Criterios diagnósticos para la ABPA

<p>Los siguientes criterios inmunológicos:</p> <ul style="list-style-type: none">- Test cutáneo positivo para <i>Aspergillus Fumigatus</i>- IgE total sérica > 1000 kU/I- Precipitinas séricas frente a <i>Aspergillus Fumigatus</i> <p>Junto con la sospecha clínica que el paciente tiene aspergilosis broncopulmonar alérgica, basada en uno o más de los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none">- Broncoconstricción reversible/asma- Infiltrados pulmonares- Elevación de IgE y/o IgG específicas frente a <i>Aspergillus fumigatus</i>- <i>Aspergillus fumigatus</i> en estudio- Respuesta a los esteroides orales
--

Fuente : Máiz L. y cols. Normativas del diagnóstico y el tratamiento de la afección respiratoria en la fibrosis quística. Arch Bronconeumol 2001; 37:316

INSUFICIENCIA RESPIRATORIA CRÓNICA

El tratamiento de la insuficiencia respiratoria debe dirigirse contra los factores patogénicos desencadenantes (secreciones bronquiales espesas, infección endobronquial, edema e inflamación de la mucosa, broncoconstricción, agotamiento muscular e insuficiencia cardíaca). Por ello debe intensificarse el tratamiento habitual: sesiones más frecuentes e intensivas de fisioterapia, antibióticos intravenosos a altas dosis durante períodos más prolongados, DNasa, broncodilatadores, corticoides, adecuado manejo nutricional, ejercicio físico controlado y administrar oxígeno con los mismos criterios que en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Puede valorarse la indicación de la ventilación mecánica no invasiva en los pacientes con importantes desaturaciones nocturnas de oxígeno e hipercapnia. La ventilación mecánica invasiva está indicada en los pacientes con una insuficiencia respiratoria aguda potencialmente reversible, y en aquellos pacientes en lista de espera de trasplante pulmonar con un importante deterioro respiratorio.

Los criterios de indicación de trasplante pulmonar son:

- a) FEV1 \leq 30% del teórico, hipoxemia y/o hipercapnia grave.
- b) Deterioro respiratorio progresivo (aunque su FEV1 sea mayor del 30% del teórico), evidenciado por un aumento de la frecuencia y duración de las exacerbaciones pulmonares graves.
- c) Complicaciones pulmonares con riesgo vital, como la hemoptisis masiva recurrente.

FISIOTERAPIA RESPIRATORIA PARA PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA

Una de las bases del tratamiento de un enfermo de fibrosis quística (FQ) es la fisioterapia respiratoria.

Al nacer, los pulmones son normales en su estructura. Sin embargo, hay estudios que demuestran la evidencia de inflamación e infección en lactantes con FQ, así como en adultos con poca sintomatología

Las secreciones viscosas y en gran cantidad son una presencia casi constante en pacientes con FQ, condicionan infecciones recurrentes y en consecuencia una enfermedad pulmonar crónica obstructiva severa que lleva a la invalidez y a la muerte.

La evidencia sugiere que la fisioterapia regular puede ayudar a mantener la función pulmonar en el corto plazo.

Los objetivos de la fisioterapia respiratoria en fibrosis quística son los siguientes:

- Liberar al sistema respiratorio de secreciones y mantener una buena función diafragmática.
- Mantener y estimular la funcionalidad de del aparato locomotor.
- Instruir en el manejo de la inhaloterapia y en las etapas avanzadas de la enfermedad, educación en el uso de oxigenoterapia y manejo de la ventilación no invasiva, si fuera necesario.

Técnicas de Fisioterapia a usar:

- Fisioterapia respiratoria clásica.
- Técnicas de higiene canalicular (posicionamiento; vibración; percusión, si fuera necesario; bloqueo de la caja torácica; estimulación de la tos; eliminación de secreciones).
- Drenaje postural en las posiciones más convenientes para cada paciente
 - Ciclo Activo de la Respiración (funciona muy bien en niños a partir de los tres años, niños mayores, adolescentes y adultos).
 - Drenaje autogénico, tanto en versión original como la acortada.
 - Ejercicios respiratorios y de miembros.
 - Incentivar el deporte.
 - Reeducación esfinteriana en mujeres, si fuera necesario.
 - Enseñanza del manejo de nebulizadores, incentivadores de espiración y otros aparatos para optimizar la fisioterapia respiratoria y la calidad de vida.
 - Toda otra técnica, que con el devenir del tiempo, muestre que de alguna manera es beneficiosa para el enfermo con Fibrosis Quística.

Se enseñará las diferentes técnicas adecuadas y más beneficiosas para cada caso, no solo a los enfermos, sino también a sus padres, abuelos o personas a cuyo cargo estén y en el caso de los adultos, a sus parejas.

Se estimulará a los niños más grandes, adolescentes y adultos, a realizar regularmente ejercicios o algún deporte que estimule la función respiratoria y la movilización general.

Se instruirá en el manejo de nebulizadores, inhaladores de dosis medida, inhalocámaras, etc., a los pacientes, sus familiares y personas a cargo.

Naturalmente los integrantes del servicio mantendrán un relacionamiento fluido con el médico tratante y con los otros involucrados en el equipo de salud en cada caso.

La revaloración fisioterapéutica deberá ser realizada cada 3 meses.

En la intercrisis la fisioterapia será manejada por el paciente y/o su entorno familiar

En la exacerbación deberá ser asistido por un fisioterapeuta por lo menos 2 veces por día.

Contraindicaciones del procedimiento:

Absolutas - hemoptisis

Relativas - fiebre

- broncoespasmo (no percutir)

Uso del chaleco vibrador

Si bien el chaleco vibrador está aceptado como tratamiento estándar por algunos seguros de salud, los expertos consultados coinciden que es muy caro y que no aporta al tratamiento fisioterapéutico. Aun así, hay pacientes que se inclinan para usarlo porque lo encuentran útil en ocasión de viaje, ya que se sienten independientes para hacer la fisioterapia clásica en el tratamiento de la fibrosis quística.

INMUNIZACIONES

Aunque no existen estudios específicos sobre la utilización de la vacuna antigripal anual, la misma está recomendada en la afección pulmonar crónica por un panel de expertos.

Por similares razones estaría indicada la vacuna antineumocócica como medida profiláctica.

Existe una vacuna antipseudomonas en fase de investigación.

Dada la prevalencia de la hepatitis A en nuestro país es conveniente que los pacientes con fibrosis quística reciban la vacuna correspondiente a los efectos de evitar morbimortalidad agregada a pacientes que ya padecen una patología crónica severa y con potencial afectación hepática.

MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES

Las manifestaciones gastrointestinales son múltiples y variadas dependiendo del momento evolutivo y de las complicaciones que puedan surgir. (cuadro 1)

Cuadro 1. Manifestaciones gastrointestinales.

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

Adaptado de: Segal E y cols. (5)

MANIFESTACIONES PANCREÁTICAS

Insuficiencia pancreática

Entre el 85% y 90% de los pacientes con FQ presentan insuficiencia pancreática, cuyos síntomas y signos ya están habitualmente presentes al momento del diagnóstico: esteatorrea (debida a malabsorción de grasas), íleo meconial y síndrome de obstrucción intestinal distal.

Los estudios para evaluar la función pancreática se deben realizar al momento del diagnóstico y son:

1. Prueba de Van de Kamer, es un método cuantitativo que consiste en la determinación de ácidos grasos en la cantidad total de heces de 72 horas, se realizará sin sobrecarga de grasa pero asegurando una dieta normal para la edad con una ingesta no menor de 2 g/k/día. Los valores normales son hasta 2 g/día de grasa en heces para niños menores de 2 años, hasta 3 g/día en niños de 2 a 5 años y hasta 5 g/día para mayores de 5 años y adultos. El porcentaje de absorción de grasa es un índice de mayor confiabilidad que el valor absoluto de excreción pero se debe conocer la cantidad real de grasas ingerida. Normalmente la excreción fecal de grasas es menor del 15% en menores de 6 meses y del 7% de la ingesta en mayores de esa edad.
2. Dosificación de elastasa 1 fecal, se hace con el método de enzimoimmunoensayo (Elisa) y no se modifica con el tratamiento enzimático sustitutivo, por lo tanto no se puede utilizar para controlar la efectividad del mismo. Este estudio no está disponible en nuestro medio.

Algunos pacientes que inicialmente tienen suficiencia pancreática en la evolución pueden desarrollar insuficiencia, especialmente aquellos en quienes el estudio genético revela mutaciones que se asocian con ella, por ende estos pacientes deben ser reevaluados al respecto en forma anual.

Recomendaciones para el reemplazo de enzimas pancreáticas:

Cuando se confirma insuficiencia pancreática se debe comenzar el tratamiento con enzimas pancreáticas para lograr un adecuado manejo del estado nutricional.

Se deben utilizar preparaciones en microesferas o microtabletas con cubierta entérica resistente al pH ácido y la pepsina del estómago.

La dosis se ajustará a la edad y peso del paciente (cuadro 2)

Cuadro 2. Guía para dosificación de enzimas pancreáticas

EDAD	DOSIS DE ENZIMAS
Lactante	2000 - 4000 UI lipasa/120 ml de leche materna o fórmula
< 4 años	1000 - 2500 UI lipasa /k/comida
> 4 años	500 - 2500 UI lipasa/k/comida

La dosis recomendada es 1000 UI de lipasa/k/comida para niños menores de 4 años de edad y 500 UI de lipasa/k/comida para niños mayores de 4 años. La dosis total diaria se administra repartida en 4 comidas y dos o tres colaciones, la mitad de la dosis estándar es usada para las colaciones. Las enzimas deben ser ingeridas al momento de comenzar a alimentarse y para comidas prolongadas (ej. fiestas) son más efectivas si se distribuyen durante el tiempo que se prolongue la misma. Se puede enseñar a las familias a calcular las enzimas por gramo de grasa y recomendar 1000 unidades de lipasa por gramos de grasa.

Para evitar la colonopatía fibrosante se recomienda que la dosis de enzima sea menor de 2500 U de lipasa/k/comida.

En niños que por su edad son incapaces de deglutir las cápsulas éstas podrán ser abiertas y su contenido mezclado con pequeñas cantidades de jugo o puré de manzana u otro alimento no alcalino. **Las enzimas no deben ser masticadas.**

Se deben evitar ayunos prolongados.

Dado el amplio rango de dosis que deben recibir los pacientes, muy variable de acuerdo al peso y la necesidad de corregir la malabsorción, es muy importante disponer en el mercado de presentaciones farmacéuticas que ofrezcan distintas concentraciones de lipasa para poder realizar los ajustes correspondientes. Se debe considerar también la cantidad de comprimidos que estos pacientes deben ingerir por día y las ventajas que brinda poder adecuar la dosis con una oferta farmacéutica adecuada. En otros países, ejemplo Argentina, se dispone de un amplio rango de concentraciones de lipasa por comprimido 4000, 4500, 10, 12,18, 20 y 25 mil. En los pacientes que presentan mala respuesta al tratamiento enzimático se deben considerar otros factores antes de modificar la dosis de enzimas. (cuadro 3)

Cuadro 3. Factores que contribuyen a pobre respuesta a la suplementación enzimática.

<p>Suplemento de enzimas</p> <ul style="list-style-type: none"> - Almacenamiento inapropiado - Vencimiento del producto
<p>Pobre cumplimiento</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rechazo de la medicación - Incorrecta administración - Deseo de perder peso
<p>Causas dietéticas</p> <ul style="list-style-type: none"> - Consumo excesivo de jugos - Conducta alimentaria inadecuada (picoteo frecuente) - Comidas rápidas con alto contenido de grasas
<p>pH intestinal bajo (inadecuada degradación de la cubierta entérica)</p>
<p>Desorden gastrointestinal concurrente</p> <ul style="list-style-type: none"> - Parasitosis - Enfermedad celíaca - Enfermedad intestinal inflamatoria - Intolerancia a la lactosa - Sobredesarrollo bacteriano

El pH intestinal inadecuado puede contribuir a alterar la liberación de enzimas y/o reducir su actividad por ello puede ser necesaria la administración de antiácidos (anti H², inhibidores de la bomba de protones).

Pancreatitis

Los pacientes con suficiencia pancreática están en riesgo de desarrollar pancreatitis crónica o recurrente (aproximadamente 18%). La pancreatitis puede preceder al diagnóstico de FQ.

MANIFESTACIONES INTESTINALES

Ileo meconial

Es la manifestación más temprana de la enfermedad y ocurre entre 10 y 18 % de los pacientes con FQ.

Puede ser:

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

El diagnóstico se puede hacer por ecografía luego de las 20 semanas de gestación. Se pueden ver imágenes hiperecoicas en íleon terminal, intestino delgado dilatado, la vesícula puede no ser visualizada, ascitis, calcificaciones y puede haber volumen aumentado de líquido amniótico. Es importante la comunicación del ecografista con el clínico en estos casos.

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

Diagnóstico: Rx de abdomen que mostrará asas intestinales distendidas y una apariencia de vidrio esmerilado con o sin calcificaciones, en el cuadrante inferior derecho.

Tratamiento: hidratación, soporte respiratorio, descompresión gástrica y prevención y/o tratamiento de las complicaciones. Si no hay complicaciones deben realizarse enemas con material de contraste hidrosoluble e hiperosmolar que podrán aliviar la obstrucción del íleo meconial simple. Pueden producir disturbios hidroelectrolíticos por lo que se recomienda soporte y control estricto al respecto durante el procedimiento.

El fallo del tratamiento con enemas determinará la intervención quirúrgica, al igual que la presencia de complicaciones.

Síndrome de obstrucción intestinal distal (SOID)

El SOID es la obstrucción intestinal parcial o completa que ocurre después del período neonatal, su incidencia aumenta con la edad.

Clínica: dolor abdominal recurrente localizado en fosa ilíaca derecha, puede haber vómitos asociados pero son raros los signos o síntomas de obstrucción intestinal completa. Masa palpable en región íleo-cecal por impactación de heces que puede progresar en sentido distal.

Rx de abdomen: masa fecal en cuadrante inferior derecho con o sin evidencia de obstrucción.

Ecografía o tomografía abdominal para descartar otros diagnósticos.

Diagnóstico diferencial: apendicitis, abscesos, invaginación, enfermedad de Crohn y colonopatía fibrosante.

Tratamiento: Inicialmente medidas médicas como hidratación adecuada, aporte de fibra dietética y ajuste de enzimas pancreáticas. Los aceites minerales y/o lactulosa vía oral (2 – 3 cc/k/día) pueden ser beneficiosos en casos leves. Podrían realizarse también enemas con N-acetilcisteína 100-200 cc diluido al 10-20% (se han descrito cuadros de hipomagnesemia y hepatotoxicidad relacionados con altas dosis y tratamientos prolongados).

Si no se obtienen buenos resultados o existe masa abdominal palpable se podrá realizar lavado intestinal por vía oral o sonda nasogástrica con polietilenglicol

20-40 cc/k/hora, máximo 1 litro por hora. Dosis total en niños 3 litros, 5 litros en adultos.

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

Tratamiento preventivo: Aporte adecuado de líquidos y fibra en la dieta, dosificación adecuada de enzimas pancreáticas y administración de laxantes si hubiera estreñimiento.

Estreñimiento

Es un signo frecuente asociado a la FQ.

El tratamiento se realiza asegurando una dieta rica en fibras y adecuada dosis de enzimas pancreáticas ya que dosis elevadas pueden ser causa de estreñimiento.

Prolapso rectal

La incidencia en lactantes puede llegar al 20% y disminuye con la edad, es más frecuente cuando hay insuficiencia pancreática pudiendo estar relacionado con deposiciones voluminosas. En general se resuelve espontáneamente. El tratamiento quirúrgico debe realizarse si se acompaña de hemorragia digestiva baja.

Colonopatía fibrosante

Es una complicación vinculada al tratamiento de reemplazo enzimático. Están en mayor riesgo de presentarla niños menores de 12 años que han recibido enzimas con dosis de lipasa que exceden las 6000 UI/k/por comida por más de 6 meses, o aquellos que han presentado íleo meconial, SOID, o cirugía intestinal previa.

Clínica: síntomas obstructivos, dolor abdominal, diarrea sanguinolenta, pobre ganancia de peso.

Diagnóstico: estrechamiento de la luz o escasa distensión del colon en los estudios contrastados. La histología puede mostrar fibrosis severa de la lámina propia, inflamación superficial con eosinófilos, criptitis o apoptosis.

Un subgrupo de pacientes con colonopatía fibrosante requiere intervención quirúrgica.

MANIFESTACIONES HEPATOBILIARES

La incidencia de afectación hepática clínicamente significativa parece tener un pico en pacientes de 9 a 10 años.

En cada consulta se controlarán elementos cutáneos de enfermedad hepática crónica, síntomas y signos de hipertensión portal, desarrollo de hepatoesplenomegalia, etc. Los exámenes para evaluar enfermedad hepática se realizarán en forma anual; si los resultados no fueran normales se repetirán en intervalo de tiempo más corto (3 - 6 meses). Dichos exámenes son: funcional hepático completo con GGT, tiempo de protrombina, INR, recuento de blancos y plaquetas y albúmina sérica. Se sugiere la realización de ecografía abdominal anual. El estudio doppler del sistema venoso portal se solicitará cuando haya enfermedad hepática avanzada.

La búsqueda de otras causas de enfermedad hepática (hepatitis viral, hepatitis autoinmune, etc.) se realizará si está clínicamente indicado.

La biopsia hepática no se recomienda como un procedimiento de rutina para estudiar enfermedad hepática en un paciente con FQ, pero puede ser de utilidad para determinar el diagnóstico si se sospecha una enfermedad no relacionada.

Microvesícula

El 20% de los menores de 5 años tienen anomalías vesiculares; estas aumentan al 40% en pacientes entre 5 y 10 años y al 60% entre los 15 y 20 años.

Colestasis neonatal

No se conoce su real incidencia. La mayor parte de los lactantes con FQ tienen una resolución espontánea de su colestasis, pero el cuadro clínico es difícil de distinguir de la atresia de vía biliar. El pronóstico a largo plazo de estos pacientes no es claro, pero parece ser bueno.

Esteatosis hepática

Es un hallazgo común que puede ocurrir en forma aislada o asociado con cirrosis y fibrosis. La ecografía sugiere la existencia de esteatosis. El tratamiento está dirigido a mejorar el estado nutricional y a corregir la deficiencia de ácidos grasos esenciales o de carnitina. Debe investigarse posible abuso de alcohol o uso de medicamentos. La diabetes puede asociarse a esteatosis.

Cirrosis biliar focal

Es la lesión hepática patognomónica de la FQ. Su incidencia parece aumentar con la edad. La mayoría de los pacientes con cirrosis biliar focal son asintomáticos y no desarrollan ninguna complicación hepática significativa. Algunos pacientes progresan a la cirrosis multilobular y a la hipertensión portal. No hay marcadores bioquímicos que permitan pronosticar la evolución a enfermedad hepática progresiva.

Cirrosis biliar multilobular

Los pacientes con cirrosis biliar multilobular tienen riesgo de desarrollar hipertensión portal y falla hepática, pero usualmente la progresión ocurre en décadas.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA

No está determinado aún si existe un rol para el ácido ursodeoxicólico (UDCA) como tratamiento profiláctico a los efectos de prevenir el desarrollo de enfermedad hepática relacionada con FQ.

Hay estudios que sugieren que puede haber beneficio con el uso de UDCA (aumento de la sobrevida libre de trasplante hepático) en pacientes con FQ y cirrosis. Cuando se comprueba afectación hepática se administrará UDCA en dosis es de 20 -25 mg/k/día dividida en dos tomas.

La litiasis biliar en pacientes con FQ no responde al tratamiento con UDCA por lo que ante la presencia de cálculos el tratamiento será quirúrgico.

Hasta el momento no hay evidencia que soporte el uso de taurina en pacientes que no tienen fibrosis.

En los pacientes con enfermedad hepática el monitoreo del estado nutricional será más estricto y frecuente al igual que el monitoreo de las vitaminas liposolubles. Los pacientes adolescentes y adultos deben ser asesorados respecto al riesgo de ingerir alcohol y drogas hepatotóxicas.

Los pacientes con hipertensión portal deben ser alertados sobre el riesgo de sangrado por várices esofágicas. El tratamiento no es diferente al de la hipertensión portal de otras etiologías.

El manejo del fallo hepático es de soporte, incluyendo corrección de coagulopatía, tratamiento de la ascitis, manejo de la hipoglicemia, los fluidos y electrolitos y de la encefalopatía hepática. Es importante que los pacientes sean referidos en forma precoz a un centro de trasplante hepático. La supervivencia a 5 años en pacientes con FQ es aproximadamente de 80%, similar a los trasplantados por otras causas.

REFLUJO GASTROESOFÁGICO (RGE)

El mecanismo patogénico son relajaciones inadecuadas del esfínter esofágico inferior (EEI). El RGE tiene alta incidencia en pacientes con FQ (20%), especialmente cuando hay afectación pulmonar avanzada, aumento de la presión intrabdominal con la tos o las maniobras de fisioterapia, utilización de fármacos que disminuyen la presión del EEI, utilización de dispositivos como sondas o gastrostomía para la rehabilitación nutricional.

La enfermedad por RGE puede provocar complicaciones como esofagitis, que puede estar presente en el 50 % de los pacientes, estenosis y esófago de Barret.

El diagnóstico se hace por pHmetría esofágica de 24 horas. Cuando se sospechen complicaciones se solicitará una endoscopia digestiva alta.

El tratamiento médico debe ser instaurado precozmente y se mantendrá por tiempo no determinado. Se utilizarán proquinéticos asociados a inhibidores de la bomba de protones.

Si no hay respuesta al tratamiento médico o si hubiese complicaciones se discutirá el tratamiento quirúrgico.

VALORACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL

En los protocolos de atención al enfermo con FQ los aspectos nutricionales constituyen un punto fundamental ya que está demostrado que la malnutrición condiciona un empeoramiento de la función pulmonar y por lo tanto de la supervivencia. Por ello se ha propuesto al estado nutricional como factor pronóstico predictor de la morbi-mortalidad. Diferentes mecanismos relacionados con la fisiopatología de la enfermedad provocan aumento de las demandas energéticas y deficiencias de vitaminas y micronutrientes.

Respecto a los cuidados de los aspectos nutricionales en pacientes con FQ son verdaderos desafíos:

- La incompleta corrección de la malabsorción relacionada con la insuficiencia pancreática.
- El déficit de insulina.
- La enfermedad hepática.
- Ciertas anomalías metabólicas aún no aclaradas como los trastornos del metabolismo lipídico.

Las consecuencias de la malnutrición pueden ser evaluadas desde diferentes áreas: alteraciones en el crecimiento y en la composición corporal, retraso puberal, mayor susceptibilidad a las infecciones, deterioro de la función pulmonar, baja tolerancia al ejercicio, baja autoestima y aumento de la mortalidad.

La evaluación del crecimiento y desarrollo debe ser rutinaria en la consulta de todo paciente y la frecuencia de las consultas dependerá de la evolución. Se sugiere que los lactantes y preescolares sean controlados cada uno o dos meses y los niños mayores y adolescentes cada 3 meses.

Hay tres etapas específicas en las que debemos focalizar nuestra atención sobre el crecimiento y el estado nutricional:

- Los primeros 12 meses luego del diagnóstico de FQ.
- Desde el nacimiento hasta los 12 meses de edad en aquellos lactantes diagnosticados en la etapa prenatal o al nacer, hasta que se logra un patrón de crecimiento normal (perímetro craneano, peso y talla).
- El período puberal de crecimiento (en niñas entre los 9 y 16 años, en niños entre los 12 y 18 años).

La evaluación nutricional debe incluir:

Anamnesis y examen físico: Historia y conducta alimentaria, cambios en el apetito, signos de carencias nutricionales y de otras manifestaciones gastrointestinales.

Datos antropométricos: Peso, talla, percentil de peso/talla, percentil de perímetro craneano/edad, índice de masa corporal (IMC), cálculos de score z. Se usarán las tablas de la OMS del 2006 para niños hasta 5 años y tablas de NCHS de 1970 para mayores de esa edad. Estos datos se registrarán en cada consulta.

Se registrará el dato de talla de los padres para considerar el componente genético.

Análisis de la composición corporal: Se sugiere esta valoración dos veces al año.

Pliegues y área de circunferencia del brazo (tablas de Frisancho). Obtención del área de masa magra y de masa grasa corporal.

Valoración del desarrollo puberal: desarrollo mamario, genital y edad de la menarca (tablas de Tanner 1962). Su retraso está muchas veces relacionado con la falla de crecimiento y a una alteración de la nutrición más que a desórdenes endocrinos primarios.

Dicha valoración se realizará anualmente a partir de la etapa prepuberal.

EVALUACIÓN BIOQUÍMICA

En el momento del diagnóstico se realizarán:

- Balance de grasa fecal de 72 horas (prueba de Van de Kamer).
- Hemograma y metabolismo del hierro.
- Proteinograma electroforético (PEF).
- Glicemia.
- Funcional hepático.
- Tiempo de protrombina.

En el seguimiento del paciente se realizarán los siguientes exámenes con una frecuencia mínima referida, pero **debe tenerse presente que será la situación clínica de cada paciente en particular la que determine el momento y la frecuencia real de realización de estudios.**

- Prueba de Van de Kamer, semestral o anual para ajustar el tratamiento enzimático sustitutivo.
- Electrolitos en sangre (sodio, potasio, cloro) en lactantes, según necesidad.
- Estado ácido base, en lactantes según necesidad.
- PEF, anual.
- Funcional hepático, anual.
- Tiempo de protrombina, anual.
- Hemograma y metabolismo del hierro, anual
- Glicemia, anual
- Curva de glicemia que se realizará en aquellos pacientes que no responden a un adecuado aporte nutricional, y también en los adolescentes como control anual.
- Perfil lipídico, anual.
- Dosificación de vitaminas A, D y E, anual. Por diversas razones los pacientes con FQ mantienen malabsorción de vitaminas liposolubles a pesar del adecuado tratamiento enzimático, de allí que sea importante la dosificación de estas vitaminas (en el país se puede realizar dosificación de vitamina D)
- Calcio y fósforo en mayores de 8 años cuando tengan factores de riesgo de osteoporosis.
- Densitometría ósea realizada por absorciometría dual de Rx (DXA) informado como z-score que será ajustado a edad ósea y Tanner en pacientes con falla de crecimiento. Se recomienda realizar DXA en niños mayores de 8 años con algún factor de riesgo: niños trasplantados o en vías de trasplante, pacientes con enfermedad pulmonar severa, fracturas con traumatismos

mínimos, uso crónico de corticoides, retraso del desarrollo puberal y falla nutricional.

- azoemia y creatininemia, según necesidad de tratamiento con antibióticos nefrotóxicos presente el paciente.

INTERVENCIÓN NUTRICIONAL

La valoración nutricional tiene como objetivo identificar pacientes en riesgo nutricional o malnutridos. De acuerdo a la valoración nutricional realizada se establecen tres niveles de intervención nutricional (cuadro 4):

- Prevención.
- Suplementación nutricional.
- Rehabilitación nutricional.

En aquellos pacientes que requieran suplementación o rehabilitación la frecuencia de los controles clínicos estará determinada por la situación de cada caso en particular.

Cuadro 4: Intervención según estado nutricional.

Estado nutricional	Talla	% peso ideal *	percentil P/T 0-2 años	percentil IMC 2-20 años	Indicación
Adecuado	normal	≥ 90%	> P 25	> P 25	Controles de rutina
En riesgo **	< al potencial genético	≥ 90 %, peso estacionado o pérdida de peso ***	P 10 - 25	P 10 – 25	Suplementación dietética
malnutrición	< P 5	< 90 %	< P 10	< P 10	Rehabilitación nutricional

Consenso de nutrición para pacientes pediátricos con FQ. American Cystic Fibrosis Foundation, 2001.

* % peso ideal = $\frac{\text{peso actual}}{\text{peso ideal}} \times 100$

** Considerar también el retraso puberal (no desarrollo mamario luego de los 13 años en niñas; no menarca a los 16 años o más de 5 años luego del desarrollo mamario; no agrandamiento testicular o cambio testicular a los 14 años en varones).

*** Peso estacionado: no incremento de peso por 3 meses o más en pacientes menores de 5 años; no incremento de peso en 6 meses o más en pacientes mayores de 5 años.

PREVENCIÓN Y SUPLEMENTACIÓN NUTRICIONAL

Tanto la prevención como la suplementación se basan en:

- optimizar el aporte calórico.
- adecuada indicación de enzimas pancreáticas.
- aporte de suplementos vitamínicos y minerales.

Cuando las recomendaciones sobre la composición de la dieta y los hábitos alimentarios no son suficientes para mantener un adecuado estado nutricional se indicarán suplementos calóricos comerciales.

Ingesta de energía, macro y micronutrientes:

La energía requerida puede ser evaluada basada en el patrón de ganancia de peso y reserva grasa pues no hay un método perfecto para estimar las necesidades calóricas de un individuo con FQ.

El primer nivel en el soporte nutricional consiste en mejorar la calidad energética de lo que se consume. La realización del recordatorio de 3 a 5 días es una forma práctica de analizar la ingesta calórica y los hábitos alimentarios de los pacientes.

Se aconseja superar aproximadamente 50% las recomendaciones nutricionales de individuos sanos de igual edad (cuadro 5). La dieta tendrá:

- 35 a 40 % de **grasas** (hasta un 10 % de grasas saturadas; menos del 10 % como poliinsaturadas y el resto monoinsaturadas). La adherencia al consumo de un porcentaje mayor de alimentos conteniendo ácidos grasos esenciales (omega 3 y omega 6) es mejor que aumentar el volumen de las porciones.
- 15 a 20 % más de **proteínas** que las recomendaciones de la RDA.

Se debe recomendar la ingesta de **fibra**, a pesar de la malabsorción, para evitar el estreñimiento.

La dieta debe ser absolutamente libre, salvo situaciones de restricciones específicas por mal manejo de la absorción (ejemplo: intolerancia a la lactosa).

Cuadro 5. Calorías metabolizadas y necesidades de agua

Hasta 10 kg de peso corporal	100 kcal/kg/día
10 a 20 kg de peso corporal	1000 kcal + 50 kcal/kg/día por cada kg encima de 10 kg
por encima de 20 kg de peso	1500 kcal + 20 kcal/kg/día por cada kg encima de 20 kg

Fuente: Holliday MA, Segar WE. The maintenance need for water in parenteral fluid therapy. Pediatrics 1957; 19:823-32.

Vitaminas hidrosolubles

Las vitaminas hidrosolubles se absorben bien cuando el estado nutricional es adecuado, excepto la vitamina B12 que se corrige con el adecuado suplemento de enzimas pancreáticas. El aporte de vitamina C puede resultar beneficioso como antiinflamatorio.

Vitaminas liposolubles

Deben suplementarse en todos los pacientes con insuficiencia pancreática de acuerdo a la edad (cuadro 6). Recordar que las vitaminas deben ser ingeridas junto con enzimas pancreáticas para que se absorban.

El aporte de vitamina K se realizará solo en caso de colestasis, cuando el tiempo de protrombina esta prolongado, cuando se indican antibióticos y previo a procedimientos o cirugía. La dosis será 5 mg v/o por día.

La administración de vitaminas liposolubles asociadas en una presentación farmacéutica tiene ventajas respecto a la administración de cada una de ellas por separado. Por un lado se tiene garantizada la suplementación dado que es sin duda distinto tomar 1 comprimido en lugar de 4 o 5, hay también beneficios en la absorción de las mismas y además el suplemento multivitamínico contiene zinc. En este momento no hay en el mercado esas preparaciones, pero deberá conseguirse su introducción a la brevedad posible(ADEKs® u otras)

Cuadro 6. Recomendaciones de suplemento de vitaminas liposolubles.

	0-12 meses	1-3 años	3-8 años	> 8 años
Vitamina A (UI)	1.500	5.000	5.000 – 10.000	10.000
Vitamina D (UI)	400	400 -800	400 - 800	400 - 800
Vitamina E (UI)	40 -50	80 - 150	100 - 200	200 -400

Iones y Minerales

- El aporte de **hierro** sigue las normas sugeridas para la población pediátrica en general.
- Se recomienda la suplementación rutinaria con **zinc**, como sulfato de zinc 5 mg/día, vía oral.
- Sodio: debe suplementarse como **cloruro de sodio** particularmente en los meses de verano en lactantes y en todos aquellos pacientes que realizan actividad física importante. Dosis 2 a 4 mEq /K/d
- Calcio: asegurar que la ingesta alimentaria cubra las recomendaciones adecuadas para la edad.

LACTANTES HASTA EL PRIMER AÑO DE VIDA

Se recomienda la lactancia materna (aporte adecuado de ácidos grasos esenciales) o en su defecto fórmulas lácteas habituales. La dosis de enzimas pancreáticas es la misma independientemente del tipo de alimentación.

La introducción paulatina de los alimentos complementarios se realizará según la "Pauta de alimentación del niño sano en los 2 primeros años de vida" del Comité de Nutrición de la Sociedad Uruguaya de Pediatría, teniendo en cuenta las anteriores recomendaciones de mayor aporte de grasas y suplementación de sodio especialmente en verano.

Cuando el lactante no logra peso y talla adecuados pueden aumentarse las calorías en base al agregado de:

- polímeros de glucosa al 5 – 7.5% (Mor-X®, cada 10 grs. tiene 37 kcal.)
- cereal de arroz (100 grs. = 370 kcal.)
- grasas: aceite vegetal de girasol, maíz u oliva (1cc = 9 calorías) al 1-2-3% según tolerancia o aceite TCM® (Triglicéridos de cadena media 5 cc tienen 124 kcal.)

PREESCOLARES DE 1 A 4 AÑOS

Es una etapa crítica en lo que se refiere a selectividad de comidas y conductas negativas frente a la ingesta de enzimas. Se debe estar atentos a estas manifestaciones para la orientación oportuna y se deben reforzar y promover conductas y hábitos de alimentación positivas.

Deben evitarse leches con bajo porcentaje de grasas y los alimentos con bajas calorías.

Se puede aumentar las calorías de la dieta con:

- fórmulas que aportan mayor densidad calórica en menor volumen, 1 cal/ml. (Pediasure®).
- Barras de cereales no dietéticas, varían entre 80 y 100 calorías por barra aproximadamente.
- Chocolate, nueces, almendras.

Estos productos no deben reemplazar las comidas habituales.

ESCOLARES DE 5 A 10 AÑOS

En esta etapa comienzan las dificultades al sentirse los niños diferentes pues requieren medicación cada vez que se alimentan. El equipo de salud deberá hablar con el niño, apoyar a la familia e informar a los docentes sobre estas dificultades. Los chicos deben tener un conocimiento básico de la fisiología y los aspectos prácticos de la terapia con enzimas.

Se suplementará de igual forma que en la etapa anterior y además se podrán utilizar suplementos de alto valor calórico con 1.5 cal/ml (Ensure Plus®).

ADOLESCENCIA 11 A 18 AÑOS

En esta etapa son más comunes las infecciones pulmonares, así como la aparición de diabetes y enfermedad hepática que incrementan más las necesidades nutricionales, sobre todo en mujeres.

El consejo nutricional será más efectivo si está dirigido al paciente más que a los padres y son más receptivos a mejorar su calidad nutricional más para justificar su imagen corporal que para evitar la progresión de la enfermedad.

REHABILITACION NUTRICIONAL

La rehabilitación nutricional en base a alimentación enteral y/o parenteral está destinada a pacientes en riesgo que no responden a la suplementación adecuada y a pacientes con signos de malnutrición.

Alimentación enteral

Se utilizará una vez que las etapas previas han sido agotadas y especialmente en pacientes con deterioro de la función pulmonar.

Se realizará a través de:

- sonda nasogástrica, no se utilizará en mayores de 18 meses de edad ni por períodos mayores de 2 o 3 meses.
- gastrostomía.

Ambas técnicas deben ser destinadas a la implementación domiciliaria y adecuado entrenamiento de los familiares. La alimentación será por débito continuo utilizando bomba de infusión. Se realizará durante la noche (10 – 12 horas nocturnas) para preservar los hábitos de alimentación y la actividad diurna.

La fórmula que se utilice debe aportar entre el 30 y 50 % de los requerimientos de energía calculados para el paciente. Los pacientes en riesgo nutricional recibirán fórmulas enteras o de alta densidad calórica. Para pacientes malnutridos se recomiendan fórmulas con hidrolizados de proteínas y ácidos grasos de cadena media.

No existe consenso respecto a como implementar el uso de enzimas pancreáticas durante la administración de la alimentación enteral. Se pueden administrar 3 dosis orales antes, durante y sobre el final de la infusión. Las enzimas con cubierta entérica no pueden pasarse por SNG o por gastrostomía. Las fórmulas elementales y semielementales se podrían utilizar en infusión continua sin suplementación enzimática.

Alimentación parenteral

Debe indicarse en situaciones especiales (gastroenteritis severas, manejo postoperatorio de condiciones en las que no puede indicarse alimentación enteral) y por períodos cortos.

Agentes anabólicos

Se están realizando estudios sobre el uso de insulina y hormona de crecimiento en pacientes con FQ. Por el momento y hasta que no se disponga de más información respecto al riesgo beneficio de los agentes anabólicos no podrán ser recomendados de rutina en FQ.

Enfermedad ósea relacionada con FQ

Se manifiesta por una densidad mineral ósea (DMO) menor de -2 z-score o por una o más fracturas atraumáticas o con traumatismos mínimos. La enfermedad de base es el bajo volumen óseo. Se recomienda la medición de la DMO, como se dijo, ya que existen varios factores predisponentes: deficiencia de vitamina D y K, pobre ingesta de calcio, poco ejercicio, retraso puberal, hipogonadismo, efectos directos de las citocinas proinflamatorias que se vuelcan a la circulación a partir de la vía aérea, uso de terapia corticoidea oral o inhalatoria, y diabetes relacionada a la FQ.

El grupo de riesgo incluye aquellos pacientes con enfermedad pulmonar severa (con VEF1 < 50%), uso acumulado de esteroides, diabetes insulino dependiente y aquellos con historia familiar de osteoporosis.

En ellos las mediciones de DMO serán más estrictas. Se promoverá una dieta más rica en calcio, ejercicios con esfuerzos de pesos.

Si la DMO está disminuída y no hay respuesta a las medidas sugeridas, se considerará la terapia con bifosfonatos y otras terapias específicas

Diabetes relacionada con FQ (DRFQ)

La intolerancia a la glucosa y la diabetes mellitus en la FQ son complicaciones relacionadas con la edad. La incidencia de la diabetes insulino dependiente a los 10 años de edad es similar a la de la población en general: 1%. Sin embargo en la adolescencia y en la edad adulta hay un aumento progresivo de la incidencia de la DRFQ. Más del 15% de pacientes mayores de 35 años tienen diabetes y reciben insulino terapia. Un porcentaje aun mayor no tienen diagnóstico. La patogenia de la DRFQ es compleja y está relacionada a la fibrosis y destrucción del páncreas, por lo tanto se ve en pacientes con insuficiencia pancreática exócrina. Se asocia con aumento de la morbilidad y mortalidad.

Varios estudios han demostrado deterioro de la función pulmonar y del índice de masa corporal en los 2-4 años que preceden a la aparición de la DRFQ.

Rastreo y diagnóstico: a partir de realizado el diagnóstico se debe hacer un control anual de glicemia. El despistaje de DM debe ser realizado después del inicio de la pubertad, por medio de un test de tolerancia oral de glucosa anual y la determinación de la HbA1c (hemoglobina glucosilada). La mayoría de las veces el diagnóstico se hace por estudios de rutina y sólo en algunos casos se sospecha por la clínica de pérdida de peso, astenia o un aumento de las exacerbaciones infecciosas pulmonares.

Un test casual sin ayuno, se debe realizar anualmente en adolescentes y adultos. Si el valor es >126 mgr/dl se considera patológico y debe hacerse un test con ayuno

Tratamiento de la DRFQ

Los principios de las terapias de insulina y nutrición en la DRFQ difieren de aquellos usados en la diabetes mellitus tipo 1 y 2. Por lo tanto el manejo óptimo de esta patología se realiza con un equipo multidisciplinario junto a un diabetólogo o endocrinólogo.

Las metas de la terapia son las siguientes:

- Mantener un óptimo estado nutricional
- Controlar la hiperglicemia para reducir las complicaciones agudas y crónicas de la diabetes
- Evitar las hipoglicemias severas
- Promover la adaptación psicológica, social, y emocional de convivir con diabetes
- Ser tan flexible como sea posible con el estilo de vida del paciente

La DRFQ solo se trata con Insulina, los hipoglicemiantes orales no están recomendados actualmente

El manejo nutricional es similar al de otros pacientes con FQ pero se debe prestar mayor atención al ritmo de las comidas y evitar los carbohidratos concentrados.

El monitoreo en el hogar de la glucemia es fundamental para adecuar el manejo. El control de la terapia debe realizarse con dosificaciones cuatrimestrales de la hemoglobina glucosilada.

A estos pacientes también debe realizarse la investigación anual de las complicaciones de la microangiopatía diabética que incluye: fondo de ojo, orina con dosificación de albuminuria. Se debe prestar atención al efecto nefrotóxico de la medicación que se usa en estos pacientes. En caso de existir hipertensión arterial se tratará con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

ANEXO I

En la siguiente tabla se exponen diferentes condiciones que pueden elevar los electrolitos en el sudor:

- Pseudohipoaldosteronismo congénito (curva con hiperkalemia)
- Insuficiencia suprarrenal no tratada
- Hipotiroidismo no tratado
- Síndrome de Klinefelter
- Mucopolisacaridosis tipo I
- Diabetes insípida nefrogénica
- Glucogenosis tipo I
- Déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa
- Fucosidosis
- Colestasis familiar intrahepática progresiva
- Síndrome de Mauriac
- Malnutrición proteico-calórica
- Síndrome nefrótico
- Infusión de Prostaglandina E-1 a largo plazo
- Hipogammaglobulinemia
- Displasia ectodérmica
- Dermatitis atópica
- Disautonomía familiar
- Anorexia nerviosa
- Deprivación ambiental, retraso de crecimiento de origen psicosocial
- Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.
- Síndrome de Down.

Causas de falsos negativos:

- Errores técnicos.
- Edema en la zona estimulada.
- Hipoproteinemia.
- Recién nacido en los primeros días de vida.

Fuente: Protocolo de diagnóstico y seguimiento de los enfermos con Fibrosis Quística. Sociedad Española de Neumología Pediátrica

ANEXO II

Score de Shwachman Kulcyclci (modificado por Doershuk)

	Actividad general	Exploración física	Cto y nutrición	Radiología de tórax
25 puntos	Normal Tolerancia al ejercicio normal Desarrollo motor normal Personalidad normal Asistencia al colegio normal	No tose Pulso y resp. normal No enfisema Auscultación normal No acropaquias	Peso y talla mayor P25 Buena masa muscular y tono Grasa subcutánea normal Buen apetito Heces normales o casi Maduración sexual normal	No enfisema No aumento de trama No infiltrados o atelectasia
20 puntos	Ligera limitación a la actividad vigorosa Cansancio al final del día o tras ejercicio prolongado Menos energético Rango bajo la normalidad del desarrollo motor Ocasionalmente irritable o pasivo Aceptable escolarización	Tos débil ocasional Carraspera. Pulso y resp. normal Rudeza respiratoria: roncus; espiración alargada ocasional y usualmente localizada No cargado de hombros Acropaquias +	Peso y talla mayor P10 Buena masa musc y tono Ligera disminución grasa subcutánea Retraso ligero maduración sexual Apetito normal Heces más frecuentes y ligeramente anormales	Mínimo enfisema Ligero aumento de la trama No infiltrados ni atelectasia Leve enfisema
15 puntos	Descansa durante el día Se cansa tras ejercicio Regular asistencia al colegio Moderadamente inactivo Ligero retraso motor Pasivo o irritable	Tos leve crónica no repetitiva al levantarse, después ejercicio, o con el llanto u ocasionalmente durante el día. No tos nocturna Pulso y resp. ligeramente aumentados Aumento diam. AP Estertores gruesos localizados Roncus y sibilancias ocasionales Moderadamente cargado de hombros Acropaquias +/++	Talla y peso mayor P 3 Peso menor que talla Regular masa muscular y tono Disminución grasa subcutánea Abdomen ligeramente distendido Maduración retrasada Falta de apetito Heces anormales pero formadas	Moderado enfisema Aumento diámetro anteroposterior Pulmón más radioluciente Diafragma moderadamente deprimido Aumento de trama Atelectasias localizadas o parcheadas Infiltrado transitorio ocasional
10 puntos	Actividad física y tolerancia al ejercicio limitadas Disnea tras ejercicio Moderado retraso motor Quisquilloso, irritable Pobre escolarización Profesor particular Perezoso, apático	Tos crónica frecuente repetitiva productiva y rara vez paroxística Pulso y resp. moderadamente elevados Moderado a severo enfisema Deformación torácica Estertores Roncus o sibilancias usualmente presentes y a menudo generalizados Cargado de hombros y cabeza adelantada Acropaquias ++/+++	Talla y peso menor P3 Peso menor que talla Pobre masa musc y tono Marcada disminución grasa subcutánea Moderada dist. abdominal Fallo maduración sexual sin brotes cto puberal Poco apetito Heces poco formadas, voluminosas, grasosas y malolientes	Marcado enfisema Marcado aumento diam. AP Marcada depresión diafragmática Silueta cardíaca pequeña Áreas de atelectasia generalizadas Ocasionalm. atelectasia segm o lobar a menudo transitoria Foco infiltrado persistente Quiestes localizados Marcado aumento de la trama
5 puntos	Severa limitación a la actividad física. Disnea y ortopnea Inactivo y confinado a cama o silla Marcado retraso motor Apático o irritable No puede ir al colegio	Tos severa paroxística frecuente y productiva a menudo emetizante y hemoptoica Tos nocturna Taquipnea y taquicardia Severo Tx enfisematoso rígido Estertores finos generalizados Roncus, sibilancias musicales y espiración audible Pobre postura Acropaquias +++/++++ A menudo cianosis A menudo prolapso rectal	Malnutrido y enano Débil poca musculatura Ausencia grasa subcutánea Abdomen grande y fofo No gana talla A menudo pérdida de peso Heces voluminosas frec. malolientes y grasas	Cambios extensos Severo enfisema Atelectasias e infiltr. generalizado Quiestes generalizados Bronquiectasis, abscesos Atelectasia lobar persistente

Fuente: Protocolo de diagnóstico y seguimiento de los enfermos con Fibrosis Quística Sociedad Española de Neumología Pediátrica

ANEXO III

SCORE DE CHRISPIN Y NORMAN

Las radiografía AP y L de Tórax han de ser evaluadas por dos observadores. Se valoran los siguientes puntos:

1. Configuración torácica. Se valora:

Grado de prominencia del esternón

Grado de cifosis

Grado de depresión diafragmática

2. Sombras o manchas pulmonares:

a) Sombras lineales. Son sombras bronquiales. Incluye, esta valoración, tanto los bronquios que se ven en su longitud y, por tanto, como un patrón de líneas bifurcadas como las sombras bronquiales cortadas y que se muestran como sombras circulares.

b) Sombreado moteado. Definido como la presencia en los pulmones de múltiples y pequeñas sombras redondeadas de límites bastante mal delimitados. Miden aproximadamente 0,5 cm de diámetro entre los 7-16 años y menos en los más jóvenes.

c) Sombras en aro. Son aquellas formadas por un área central de radiotransparencia aumentada claramente circunscrita en una discreta sombra de menor radiotransparencia. Tienen un diámetro de 0,5 cm. y predominan en las zonas periféricas pulmonares. Estas sombras pueden apreciarse pronto en la vecindad de la fisura horizontal, posiblemente porque en esta zona no hay grandes bronquios ni grandes vasos.

d) Grandes sombras. Se consideran así al colapso o consolidación que afecta a un segmento o un lóbulo.

Valoración: Estos puntos se valoran en tres grados: No presente (0 puntos), presente pero no marcado (1 punto) y marcado (2 puntos). Este último incluye las formas moderada, severa, muy severa, etc. Las «grandes sombras» se valoran como 1 si afecta a un segmento o como 2 si a un lóbulo.

Las Rx se dividen en dos zonas, la parte superior y la inferior según sea por encima o debajo de la fisura horizontal en el derecho y del hileo en el izquierdo.

Fuente: Protocolo de diagnóstico y seguimiento de los enfermos con Fibrosis Quística Sociedad Española de Neumología Pediátrica.

Anexo IV

SCORE DE BRASFIELD

Atrapamiento aéreo: Se valorará la distensión pulmonar, prominencia esternal, depresión diafragmática y/o cifosis torácica.

Puntuación: 0 ausente. 1-4 según severidad.

«Marcas lineales»: Se valorarán densidades lineales debidas a engrosamiento bronquial y que aparecen a veces ramificadas y otras cortadas como densidades circulares por el engrosamiento de la pared.

Puntuación: 0 ausentes. 1-4 según severidad.

«Lesiones nódulo-quísticas»: Se valorarán pequeñas y múltiples lesiones redondeadas de unos 0,5 cm de diámetro o más; unas veces radiopacas otras con centro radiotransparente. Las lesiones nodulares confluentes no deben valorarse como «Lesiones mayores».

Puntuación: 0 ausentes. 1-4 según severidad.

«Lesiones mayores»: Se valorarán las condensaciones o atelectasias segmentarias y/o lobares.

Puntuación: 0 ausente. 3 atelectasia segmentaria o lobar y con 5 múltiples atelectasias.

«Severidad general»: Se valorará la impresión de gravedad de los cambios radiográficos.

Puntuación: 0 ausente. 1-4 según severidad. 5 complicaciones (como cardiomegalia, pneumotórax, etc.).

La puntuación total se obtiene restando de 25 los puntos obtenidos.

Fuente: Protocolo de diagnóstico y seguimiento de los enfermos con Fibrosis Quística Sociedad Española de Neumología Pediátrica.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1) Ahmed N, Durie P. Manifestaciones gastrointestinales y hepatobiliares de la Fibrosis Quística. En: Segal, Fernández, Rentarúa. Fibrosis Quística. 1ª ed. Buenos Aires: Ediciones Journal, 2004:283-305.
- 2) Alonso Franch M. Recomendaciones Nutricionales en la Fibrosis Quística: Consenso 2005. Fundación "Sira Carrasco" para ayuda a la Fibrosis Quística. España.
- 3) Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus Report on Nutrition for Pediatric Patients with Cystic Fibrosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002; 35:246-59.
- 4) Cardoso H, Crispino B, Mimbacas A y Cardoso ME. A low prevalence of cystic fibrosis in Uruguayans of mainly European descent. Genetics and Molecular Research 2004; 3(2):258-63.
- 5) Chernish RN, Aaron SD. Approach to Resistant Gram-Negative Bacterial Pulmonary Infections in Patients with Cystic Fibrosis. Curr Opin Pulm Med 2003; 9(6):509-15.
- 6) Salcedo A, Girón RN, Beltrán B, Martínez A, Máiz L, Suárez L. Consensus Conference: Home Intravenous Antibiotic Treatment for Cystic Fibrosis. Arch Bronconeumol 2003; 39(10):469-75.
- 7) Cystic Fibrosis Trust. Standards of care. Clinical standards and Accreditations Group. Standards for the clinical care of children and adults with cystic fibrosis in the United Kingdom. London: Cystic Fibrosis Trust, May 2001. [en línea] <www.cftrust.org.uk> [consulta: enero 2006].
- 8) Cystic Fibrosis Trust. Clinical guidelines for the physiotherapy management of cystic fibrosis. Recommendations of a working group, January 2002. [en línea] <www.cftrust.org.uk> [consulta: enero 2006].
- 9) Díaz Sánchez C, López Viña A. Aspergillus y pulmón. Revisión. Arch Bronconeumol 2004;40(3):114-22.[en línea] <www.archbronconeumol.org/cgi-bin/wdbcgi.exe/abn/mrevista.fulltext> [consulta: febrero 2006].
- 10) Döring G, Conway SP, Heijerman HGM, Hodson M, Hoiby N, Smyth A, Touw DJ. For the Consensus Committee: Antibiotic therapy against Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis: a European consensus. Eur Respir J 2000; 16:749-67.
- 11) Döring G, Hoiby N. For the Consensus Study Group: Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus. J Cyst Fibros 2004; 3: 67-91.
- 12) Equi A, Balfour-Lynn IM, Bush A, Rosenthal M. Long term azithromycin in children with cystic fibrosis: a randomised, placebo-controlled crossover trial. Lancet 2003; 361:349-50.
- 13) Escobar Castro H, Kirschlagger E. Fibrosis Quística. En: Tratamiento en gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica. Madrid: Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, 2004:213-22.

- 14) Fernández A, Martínez MI. Nutrición. En: Segal, Fernández, Rentaría. Fibrosis Quística. 1ª ed. Buenos Aires: Ediciones Journal, 2004:261-81.
- 15) Fundación "Sira Carrasco" para la ayuda a la Fibrosis Quística. Consenso sobre intervención nutricional en la Fibrosis Quística. [en línea] <<http://www.fundaciónfibrosisquística.org/consenso>> [consulta: mayo 2006].
- 16) Fundación "Sira Carrasco" para la ayuda a la Fibrosis Quística. Valoración de la patología hepática en la Fibrosis Quística. [en línea] <<http://www.fundaciónfibrosisquística.org/consenso>> [consulta: mayo 2006].
- 17) Fundación "Sira Carrasco" para la ayuda a la Fibrosis Quística. Síndrome de obstrucción intestino distal. Fundación "Sira Carrasco" para la ayuda a la Fibrosis Quística. [en línea] <<http://www.fundaciónfibrosisquística.org/consenso>> [consulta: mayo 2006].
- 18) Henry M, Arnold T, Harvey J. BTS guidelines for the management of spontaneous pneumothorax. Thorax 2003; 58:39-52.
- 19) Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. [en línea] <www.archbronconeumol.org/cgi-bin/wdbcgi.exe/abn/mrevista.fulltext> [consulta: marzo 2006].
- 20) Máiz L, Baranda F, Coll R, Prados C, Vendrell M, Escribano A, cols. Normativas del diagnóstico y el tratamiento de la afección respiratoria en la fibrosis quística. Normativas SEPAR. Arch Bronconeumol 2001;37:316-24.
- 21) Malfroot A, Adam G, Ciofu O, Döring G, Knoop C, Lang AB, cols. For the ECFS Vaccination Group Immunisation in the current management of cystic fibrosis patients. J Cyst Fibros 2005; 4:77-87.
- 22) Patrones de crecimiento infantil de la Organización Mundial de la Salud. [en línea] <www.oms.int/childgrowth> [consulta: 7 jun 2006].
- 23) Prados C, Máiz L, Antelo C, Baranda F, Blázquez J, Borro JM, cols. Fibrosis quística: consenso sobre el tratamiento del neumotórax y de la hemoptisis masiva y sobre las indicaciones del trasplante pulmonar Arch Bronconeumol 2000; 36:411-16. [en línea] <www.cyberpediatria.com/FQ/neumotorax.pdf> [consulta: marzo 2006].
- 24) Programa De Pesquisa Neonatal. Volumen 1. Comunicaciones Publicación de la Red de Pesquisa Neonatal Coordinación Redes de Salud Secretaría de Salud Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
- 25) Ribas CD, Bosque-García M. Prueba de la diferencia de potencial nasal para el diagnóstico de la Fibrosis Quística. Arch Bronconeumol 2006;42(1):33-8.
- 26) Roberecht E, Döring G. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European consensus J Cyst Fibros 2002;1:67-91.
- 27) Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. J Pediatr 1998; 132:589-95.

- 28) Sánchez-Solís de Querol M, Salcedo Posadas A, Vázquez C, Gartner S. Fibrosis Quística_ Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría. Sociedad Española Fibrosis Quística. [en línea] <www.aeped.es/protocolos/neumologia/7.pdf> [consulta: febrero 2006].
- 29) Sanchez D, MA Perez H, ML Boza C, V Lezana S, MA Consenso nacional de fibrosis quística de Chile. Rev. chil. pediatr. 2001; 72(4).
- 30) Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, Wolfe S, Steinkamp G, Hiejerma HGM, Roberecht E, Döring G. Nutrition inpatients with cystic fibrosis: a European consensus J Cyst Fibros 2002; 1:67-91.
- 31) Sociedad Argentina de Pediatría. Consenso Nacional de Fibrosis Quística. Arch. Argent. Pediatr 1999; 97(3).
- 32) Sokol R, Durie P. for the Cystic Fibrosis Foundation Hepatobiliary Disease Consensus Group. Recommendations for Management of Liver and Biliary tract Disease in Cystic Fibrosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1999; 28 Suppl. 1:S1-S13.
- 33) Sociedad Española de Neumología Pediátrica: Protocolo de diagnóstico y seguimiento de los enfermos con fibrosis quística.[en línea]<<http://www.neumoped.org/neumoped/content/41/>> [consulta: abril 2006].
- 34) WHO (2004) The molecular genetic epidemiology of cystic fibrosis. Report of a joint meeting of WHO/ECFTN/ICF(M)A/ECFS, Genoa, Italy, 19 June 2002, Human Genetics Programme Chronic Diseases and Health Promotion World Health Organization.
- 35) Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B, Simon RH, Rodman D. Cystic Fibrosis Adult Care: Consensus Conference Report. Chest 2004; 125;1-39.