

---

# FIBROSIS QUISTICA

## sospecha oportuna



*silvinasmithar@yahoo.com.ar*  
*Neumonóloga Pediátrica*



# Objetivos

---

- Destacar la importancia del diagnóstico oportuno de la Fibrosis Quística ; posibilitando el inicio de una intervención temprana y adecuada.
- Prevenir el deterioro progresivo de la enfermedad detectando las exacerbaciones.
- Enfatizar la utilidad de la Pesquisa neonatal.
- Remarcar la oportunidad de derivación al Equipo especializado.

# Definición:

---

La Fibrosis Quística es una enfermedad genética, crónica , progresiva, más frecuente de la raza blanca.

Es *multisistémica* ya que provoca disfunción de las glándulas de secreción exocrina del organismo en especial al aparato respiratorio, el páncreas, las glándulas sudoríparas y el sistema reproductor.



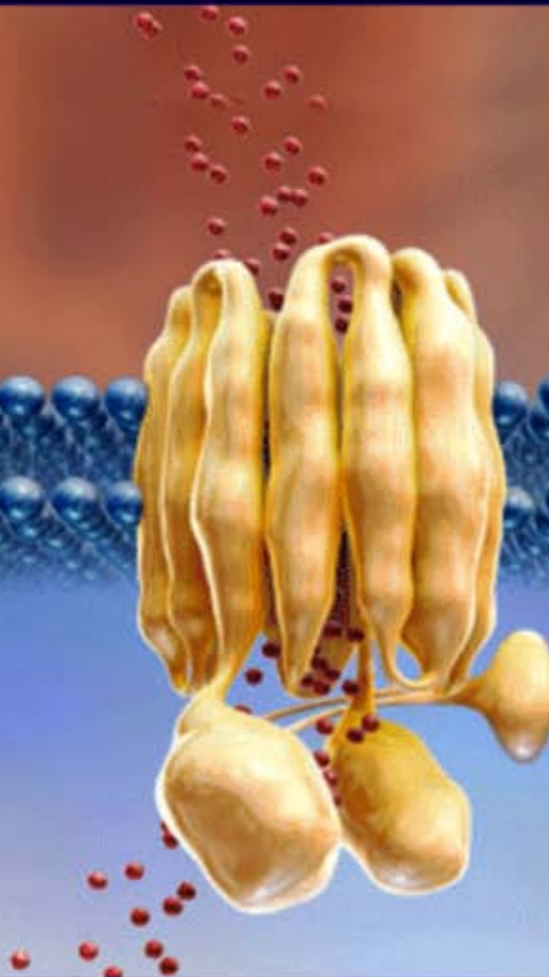
# Definición:

---

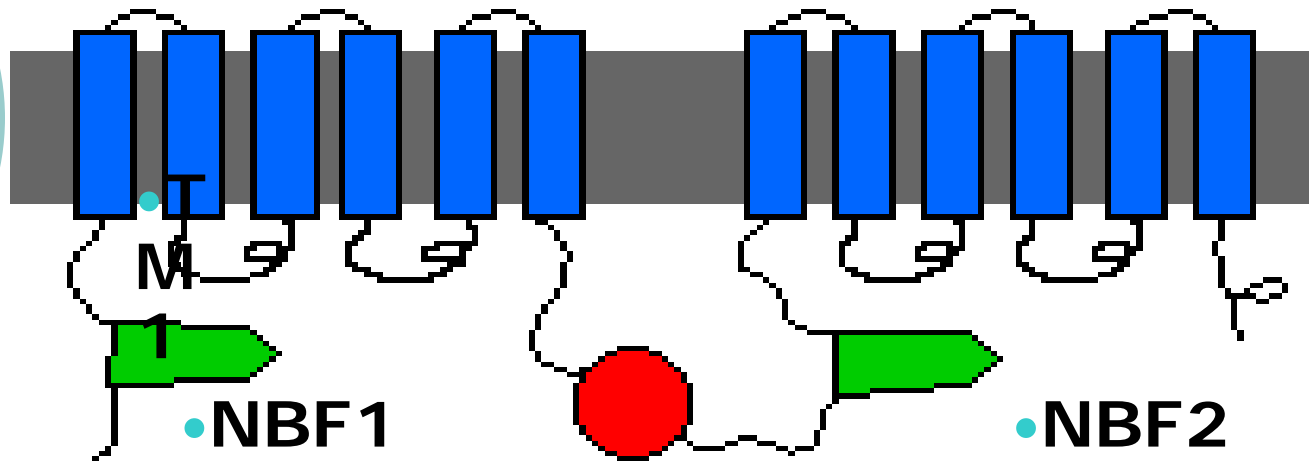
- La alteración genética es la mutación de un gen normal que codifica a una proteína con función de canal de Cl y Na; llamada CFTR; originando alteración en el intercambio de electrolitos y produciendo secreciones viscosas.
- La secreción de moco anormalmente espesa, provoca obstrucción de conductos bronquiales y pancreáticos, causando destrucción progresiva del parénquima pulmonar y pancreático llevando las dos complicaciones más importantes: *Insuficiencia Pancreática y Enfermedad Pulmonar Crónica*.

# Role of CFTR in Cystic Fibrosis Disease

Protein



# Características del CFRT :



Fabricada dentro de la célula, PM 168 D, 1480 aminoácidos.

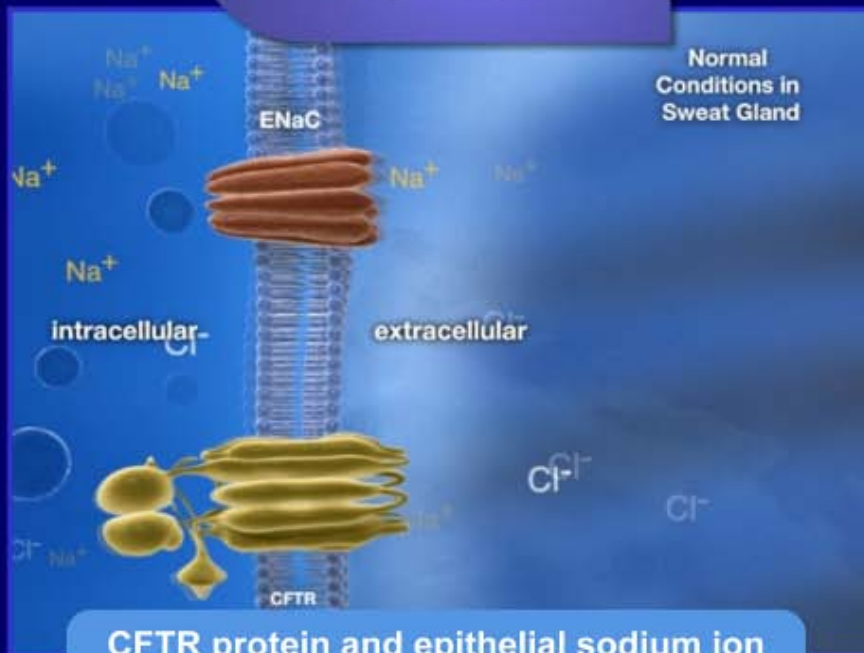
Mientras madura se dirige a la membrana y se integra a ella funciona como CANAL moviendo cloruros hacia dentro y fuera de las células .

Se la encuentra en todos los epitelios de glándulas exocrinas: respiratorio , intestino, glándulas como páncreas y sudoríparas



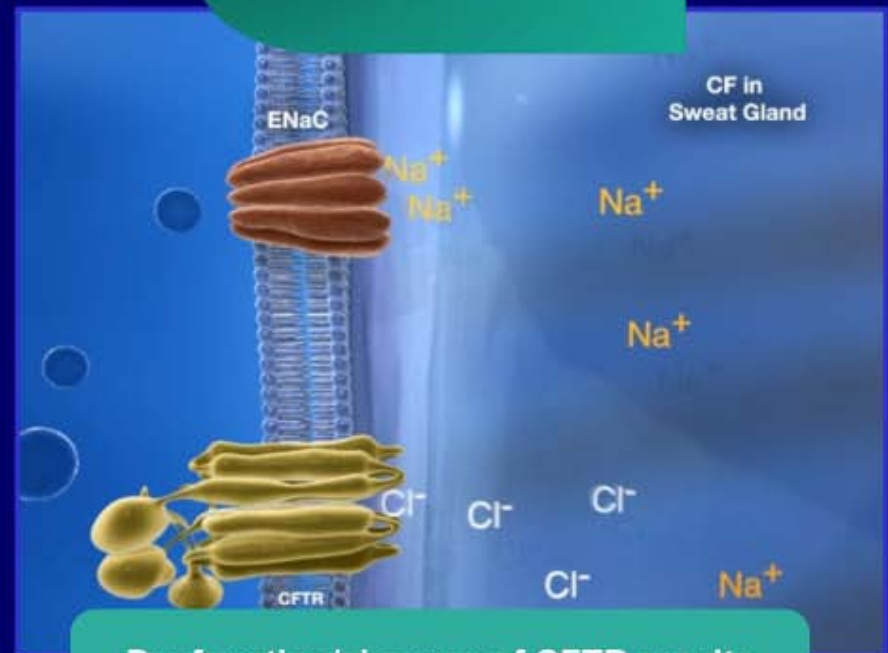
# CFTR Protein Activity: Ion Transport Abnormalities in the Sweat Gland<sup>1</sup>

Normal



CFTR protein and epithelial sodium ion channel (ENaC) activity regulates sweat electrolyte levels<sup>1,2</sup>

CF



Dysfunction/absence of CFTR results in increased sweat chloride<sup>1</sup>

- The sweat test measures the level of chloride in the sweat<sup>1,3</sup>

1. Farrell PM, et al. *J Pediatr.* 2008 ;153(2):S4-S14. 2. Rowe SM, et al. *N Engl J Med.* 2005;352(19):1992-2001.

3. Rowe SM, et al. *Proc Am Thorac Soc.* 2007;4(4): 387-398.

# The prevalence of cystic fibrosis in the European Union

Philip M. Farrell<sup>1</sup>



Population and prevalence of patients with CF in E.U. countries

	Population in 2004 (thousands)	# CF patients	CF prevalence (per 10,000)	Estimated CF incidence	Source(s)
Austria	8,175	686	0.839	1:3500	Ia, [1]
Belgium	10,348	1065	1.03	1:2850	Ib, IIa, [13,14]
Bulgaria	7,518	170	0.226	1:2500	[13]
Cyprus	776	26	0.335	1:7914	[15]
Czech Republic	10,246	570	0.556	1:2833	Ic, IIa, [14,16]
Denmark	5,413	412	0.761	1:4700	IIa, [14,17,18]
Estonia	1,342	83	0.618	1:4500	[17]
Finland	5,215	64	0.123	1:25000	Id, [17,19]
France	60,424	4533	0.750	1:4700	Ie, IIa, IIe, [1]
Germany	82,425	6835 <sup>a</sup>	0.829 <sup>a</sup>	1:3300	If, IIa, [14,16,20]
Greece	10,648	555	0.521	1:3500	Ig, [14]
Hungary	10,032	410	0.409	1:1353	Ih
Ireland	3,970	1182	2.98	1:1353	Ii, IIb, [8]
Italy	58,057	5064	0.872	1:4228	IIc, [21]
Latvia	2,306	24	0.104		[7]
Lithuania	3,608	47	0.130		[7]
Luxembourg	463	20	0.431		[7]
Malta	397	23	0.579		IV
Netherlands	16,318	1275	0.781	1:4750	IIa, [22]
Poland	38,580	987	0.256	1:5000	Ij, [1]
Portugal	10,524	285 <sup>a</sup>	0.271 <sup>a</sup>	1:6000	Ik, [7]
Romania	22,356	238	0.106	1:2056	[23]
Slovakia	5,424	340	0.627	1:1800	IIa, [24]
Slovenia	2,011	66	0.328	1:3000	[7,25]
Spain	40,281	2200 <sup>a</sup>	0.546 <sup>a</sup>	1:3750	II, [13,14]
Sweden	8,986	362	0.403	1:5600	IIa, [26]
United Kingdom	60,271	8284	1.37	1:2381	Im, IIa, IIc, [9]

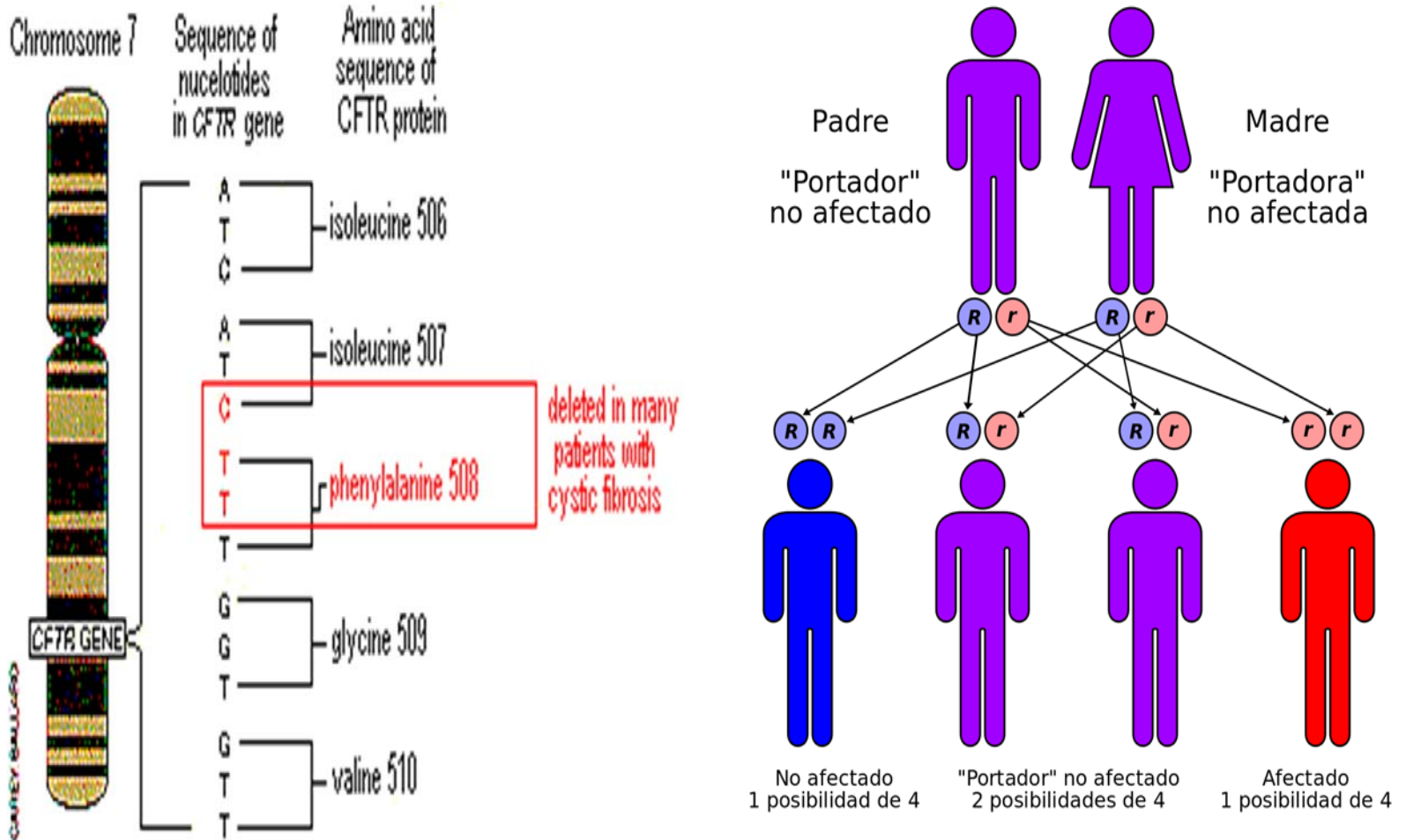


# Características de la Enfermedad:

---

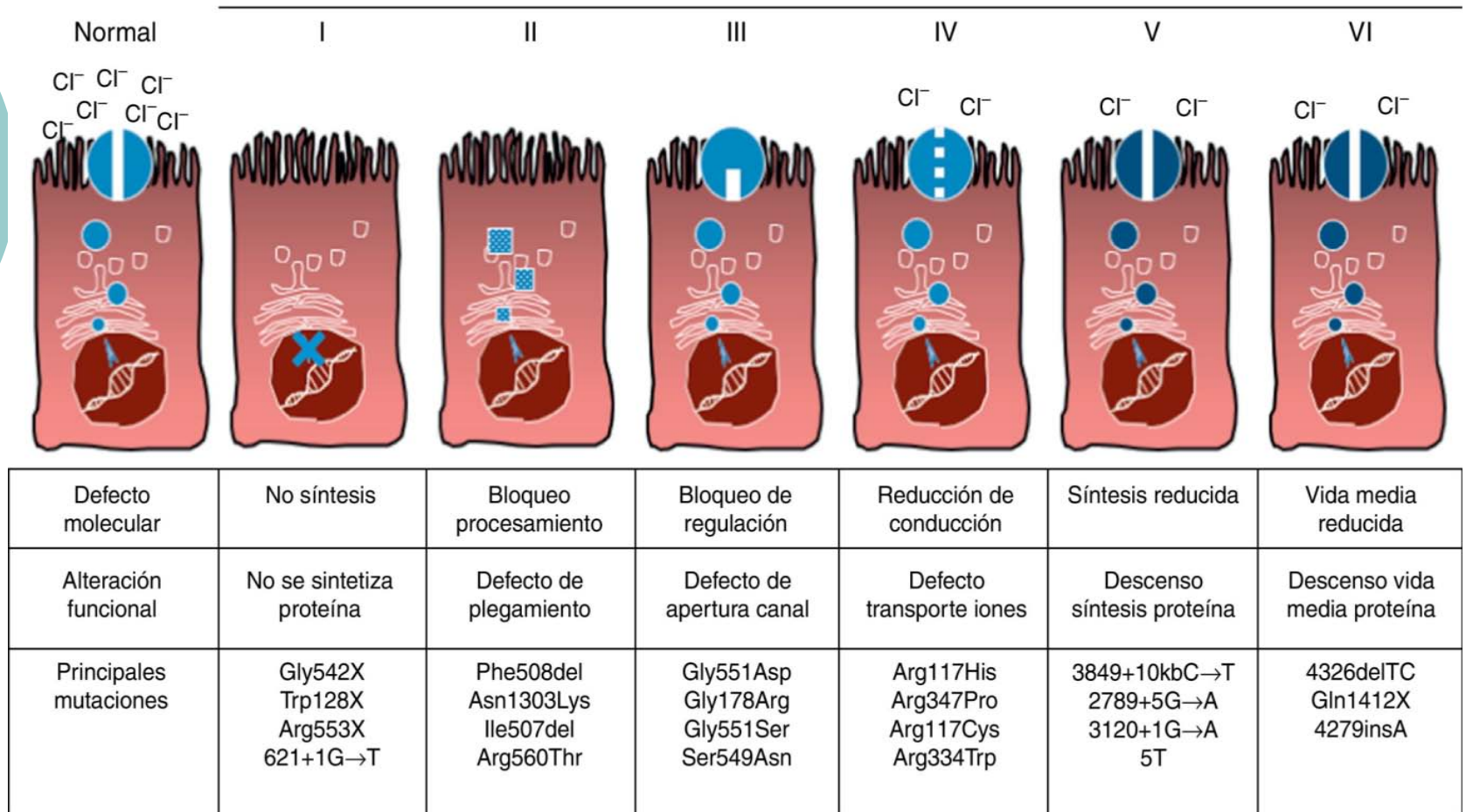
- Se hereda en forma Autosómica Recesiva.
- Gen responsable del defecto localizado en Brazo Largo del Cromosoma 7 (1985).
- Incidencia en Población Caucásica 1: 3200 R.N
- Incidencia en Argentina 1:6000 nacidos vivos.
- Prevalencia de Portadores sanos 1:40.
- Más de 1900 mutaciones detectadas, sólo 15 más frecuentes.
- Probabilidad de tener un Hijo Enfermo 1: 4.
- Delta F 508 es la mutación más frecuente 70%.
- Otras 10 mutaciones presentes en menos de 10 % para nuestra población:G542X; G551D N1303K; R117H entre otras.

# Genética



# Genotipo - Fenotipo

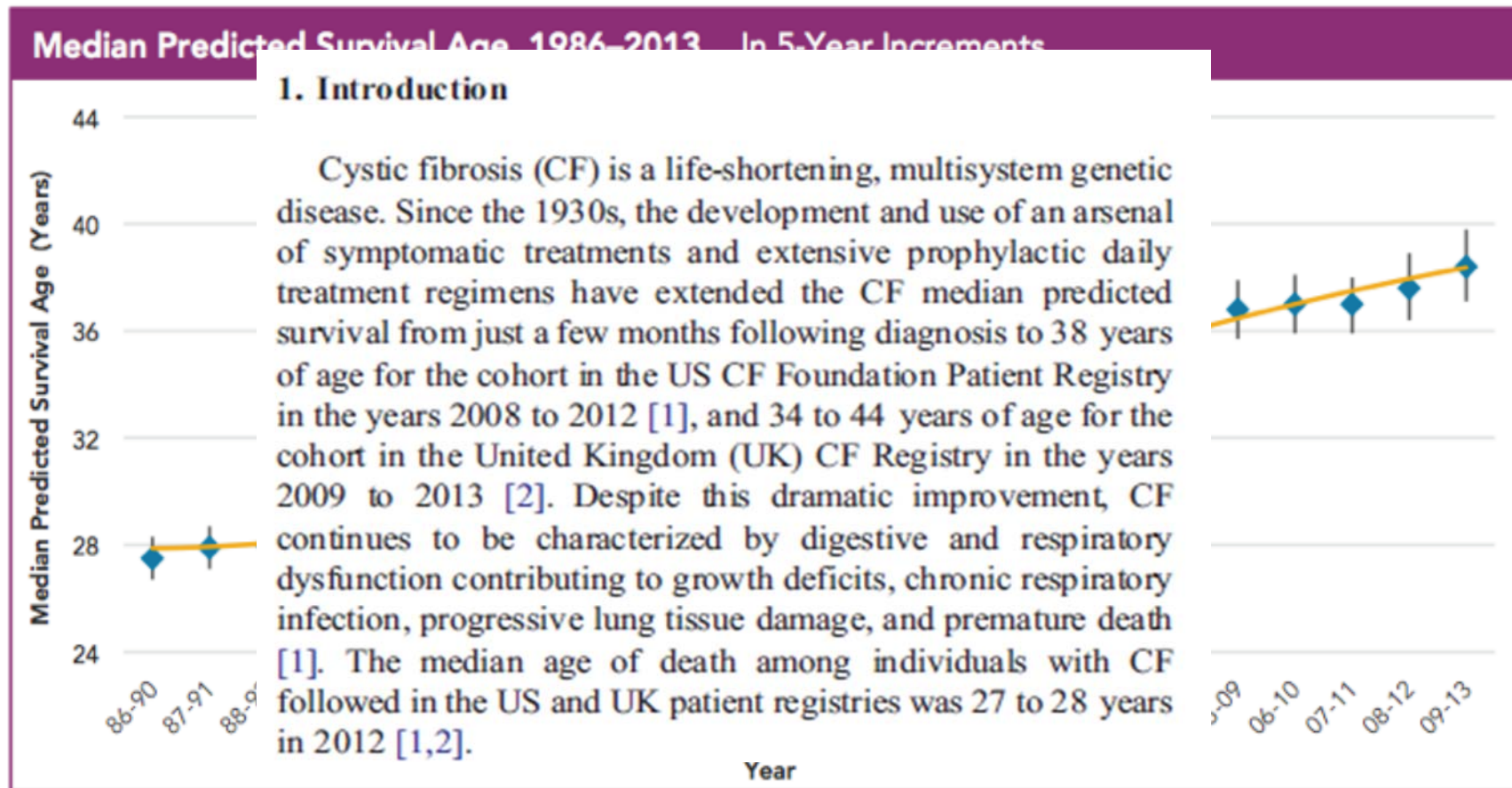
Clase de mutación



- Grado I II III : Graves Insuficiencia Pancreática IP

- Grado IV V VI : mas leves pueden tener **Test del sudor normal**  
Formas atípicas : con SP AZCD , Pacretitis recurrente, EPC , Polipodios nasal

**Figura 1.** Edad promedio de sobrevivencia de los pacientes en el Registro Nacional de Fibrosis Quística de la CFF de Estados Unidos desde 1986 a 2013, en incrementos de 5 años



La sobrevivencia media predictiva para el periodo 2009 – 2013 es 38,4 años (intervalo de confianza 95%: 37,1 – 39,8 años). Tomado de Cystic Fibrosis Foundation “CFF” Patient Registry; 2013 Annual Data Report to the Center Directors. Bethesda, MD, USA. Usado con permiso de la CFF.



# Multiple Manifestations of CF

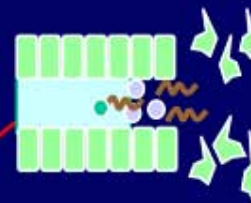
## Sinopulmonary

Air trapping, bronchiectasis, mucus plugging, chronic bacterial/fungal infections, atelectasis, bronchial cysts, pneumothorax, opacification of sinuses<sup>1-3</sup>



## Pancreatic & Hepatic

Exocrine PI, pancreatitis, cirrhosis, portal hypertension, cholelithiasis, steatosis<sup>1,4</sup>

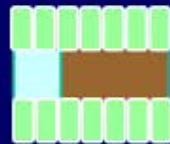


## Endocrinologic

Insulin resistance, diabetes<sup>5</sup>

## Gastrointestinal

Meconium ileus, distal intestinal obstruction syndrome<sup>1</sup>

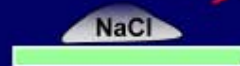


## Reproductive

CBAVD, reduced fertility<sup>1</sup>



## Salt Balance<sup>1</sup>



## Others

Digital clubbing,<sup>6</sup> metabolic alkalosis<sup>1</sup>



CBAVD=congenital bilateral absence of the vas deferens; PI= pancreatic insufficiency.

1. Davis PB. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(5):475-482. 2. Ramsey BW. *Proc Am Thorac Soc.* 2007;4(4):359-363. 3. Tiddens HA, de Jong PA. *Proc Am Thorac Soc.* 2007;4(4):343-346. 4. Colombo C, et al. *Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;43(suppl1):S49-S55. 5. Costa M, et al. *Diabetes Metab.* 2005;31(3 pt 1):221-232. 6. Augarten A, et al. *Pediatr Pulmonol.* 2002;34(5):378-380.

© Vertex Pharmaceuticals Incorporated, October 2009



# Fisiopatología

Defecto genético

CFTR alterado

Secreción de CL y reabsorción de NA y Agua Alterada

Depleción de Líquido periciliar y ↑ de la viscosidad

Obstrucción Bronquial

Inflamación / Infección

Lesión tisular  
Bronquiectasia

Fallo Respiratorio

- El esquema fisiopatológico tradicional es el siguiente:
- CFTR alterado determina disminución de secreción de CL y aumento de reabsorción de Na y agua
- Como consecuencia las secreciones respiratorias son viscosas y la depuración mucociliar alterada.
- La infección con microorganismos especialmente la *Psa* induce a un proceso inflamatorio persistente y no controlado, estableciéndose un círculo vicioso de daño pulmonar irreversible con bronquiectasias, insuficiencia respiratoria y muerte

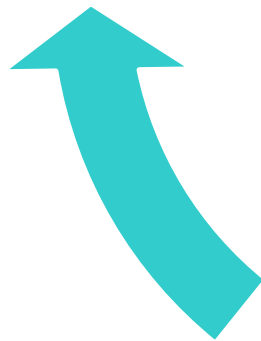
# Sospecha Diagnóstica:

---

Manifestaciones  
Clínicas

Pesquisa  
Neonatal  
TIR

Exámenes  
Complementarios  
de  
Diagnóstico



# Criterios Diagnósticos:

---

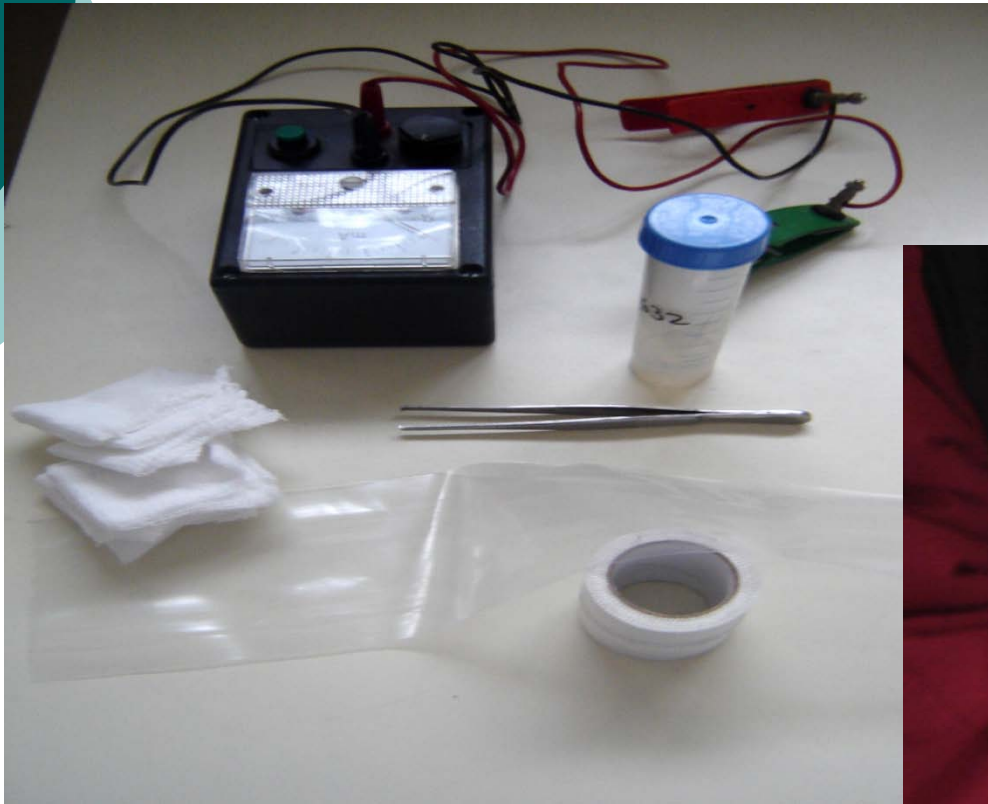
## Con 1 o más expresiones Clínicas:

- Enfermedad Pulmonar Crónica.  
Enfermedad Sinusal Crónica.
- Anormalidades Gastrointestinales y nutricionales.
- Azoospermia Obstructiva.
- S. de Pérdida de Sal
- Hermano o Hermana con FQP.

## Más 1 o más de Resultados de Laboratorio:

- 2 TIR alteradas mayor de 70 nng (Sospecha)
- **Dos Test del Sudor Patológicos**
- Presencia de dos mutaciones patológicas del Gen CFTR.
- Diferencia de Potencial Nasal Transepitelial Anormal.

# Test del Sudor: confirma el diagnóstico



CL y Na  $\geq$  60 mEq/ml



# Pesquisa Neonatal :

---



- Actualmente, la medida de TIR sigue siendo el marcador de elección para la prueba inicial en la pesquisa neonatal de FQ. Resulta hoy en día una decisión incuestionable desde el punto de vista de la salud pública.
- En Argentina la PN de FQ es obligatoria desde 1994 por Ley 24438, normativa refrendada en 2007 por Ley 26279.
- La TIR es una molécula producida por el Páncreas y su detección en sangre debe ser realizada en los primeros día de vida , ya que se produce una declinación progresiva y pierde valor diagnóstico pasado luego del mes de nacimiento.
- El Íleo Meconial se asocia a una probabilidad superior al 30% de resultados falsos negativos; en estos pacientes debe descartarse la F.Q.

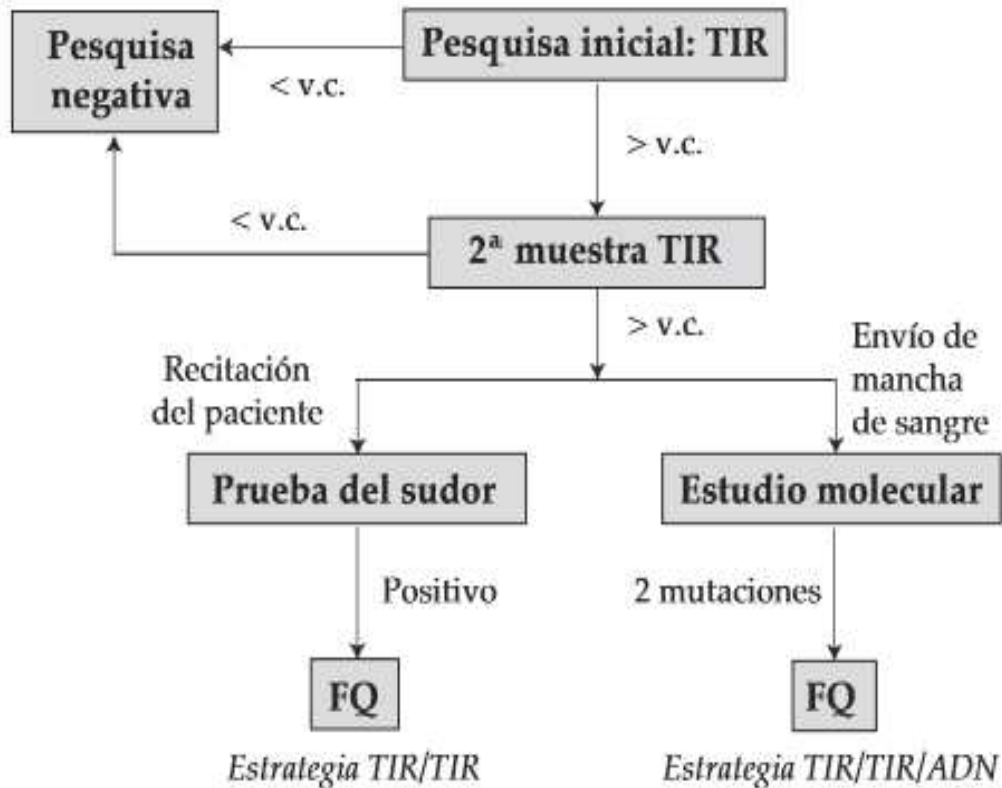


# Pesquisa Neonatal :

---

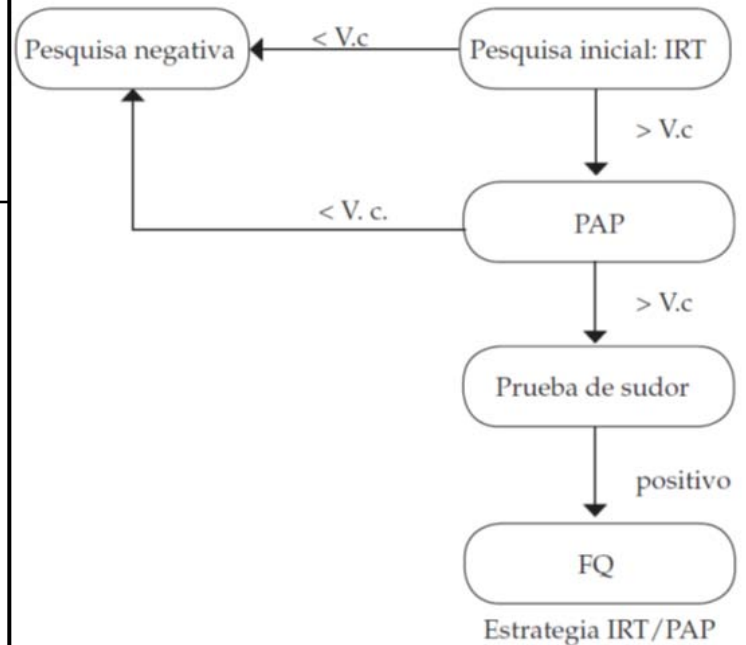
- Con el análisis molecular aumenta la especificidad, elimina los falsos positivos de la TIR, en personas sanas.
- Sensibilidad: TIR/TIR 87 a 90%
- Sensibilidad :TIR/ADN o TIR/ADN/TIR 94 a 97%
- Desventaja : detección de portadores sanos y de pacientes con mutaciones leves que condicionan F.Q Atípica.
- Falsos POSITIVOS 0,5 %
- Falsos NEGATIVOS  $\leq 6\%$
- El aumento directo de la TIR no se asocia directamente con la aparición de clínica.
- TIR aumenta por stress perinatal transitorio, Trisomía 18,13,21, Infección por CMV, atresia de intestino, Insuficiencia renal, portadores sanos de  $\Delta F508$ .

# Pesquisa Neonatal:



v.c.= valor de corte

TABLA 7.



TIR  $\geq$  70ng/ml

Repetir TIR antes de los 25 días de vida

TIR /TIR > 70 ng/ml

Test del sudor  
dudoso o patológico  
< o > Cl 60 mEq/ml

Derivación  
Centro de referencia  
de F.Q

Hospital Ricardo  
Gutiérrez  
HPN. Ludovica

Hospital J.P.Garrahan  
(29 mutaciones)  
H.Posadas

Hospital de Niños Pedro de Elizalde

# Pesquisa Neonatal: Importancia

---

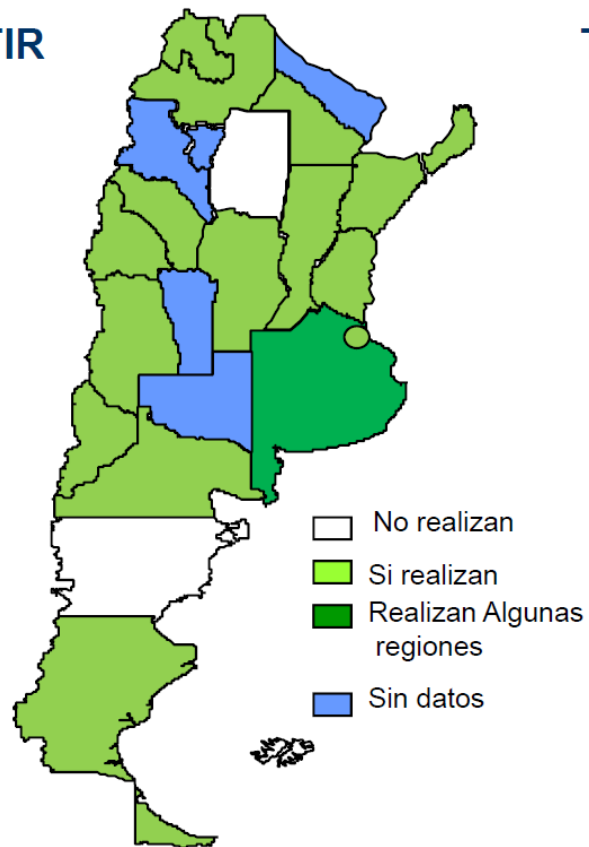
Los beneficios de la PN son:

- Diagnóstico precoz.
- Mayor nivel nutricional y parámetros antropométricos en los niños de primera infancia.
- Mejor función pulmonar  $VEF1 \geq 10\%$  con respecto a los diagnosticados por clínica.
- Reducción de la mortalidad en los 2 primeros años de vida.
- Mejor calidad de vida y retraso de adquisición de *Pseudomonas aeruginosa*.
- Ayuda al consejo genético.

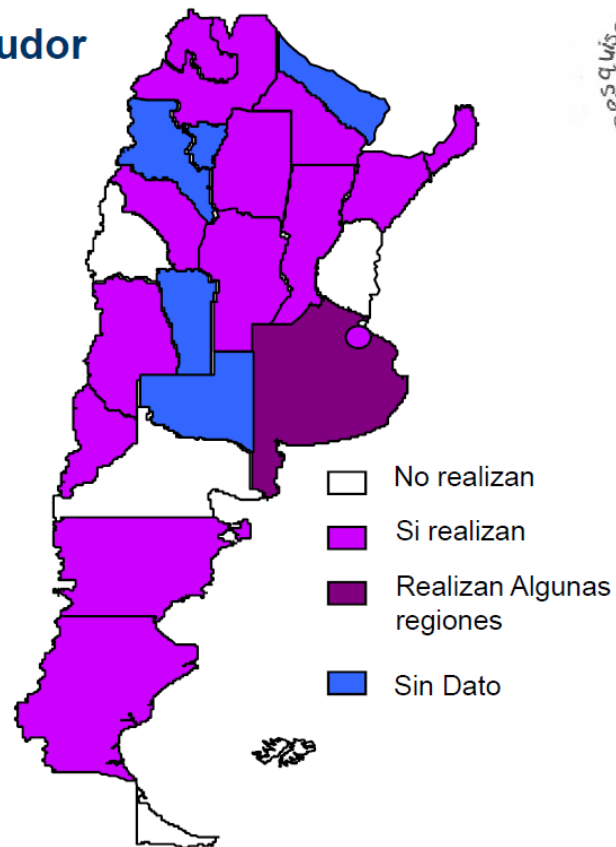


# Programa Nacional de Pesquisa Neonatal en FQ

TIR



Test Sudor



Dirección Nacional de Maternidad e Infancia



## Distribución del número de casos por grupos de edad y sexo.

2013

Grupos de edad	Femenino	Masculino
< 1 mes	20	21
1 a 11 meses	69	86
1 a 5 años	24	46
6 a 11 años	8	4
12 a 17 años	5	5
18 años y más	7	7
Sin información	25	16
Total	158	185

Grupos de edad Meses – años	Femenino n - %	Masculino n - %	Totales n - %
< 1 mes	32 - 6.1	29 - 5.5	61 - 11.6
1 a 11 meses	129 - 24.6	155 - 29.5	285 - 54.0
1 a 5 años	48 - 9.1	71 - 13.5	121 - 22.9
6 a 11 años	16 - 3.0	10 - 1.9	26 - 4.9
12 a 17 años	7 - 1.3	11 - 2.1	18 - 3.4
18 o mas años	8 - 1.5	9 - 1.7	17 - 3.2
Total	294 - 47.4	326 - 52.6	628 - 100

# Elementos Complementarios de diagnóstico:

---

- Primer Orden:

- 1- Tripsina Inmunoreactiva ( TIR ).

- 2- Test del sudor.**

- 3- Estudio molecular o Genotipo

- 4- Diferencia de Potencial Eléctrico Transepitelial.

- Segundo Orden:

- 1- Test de Malabsorción (Van de Kamer, Quimotripsina. en Materia Fecal, Elastasa Pancreática en M. fecal).

- 2- Microbiología del Tracto Respiratorio.

- 3- Espermograma.

# Características Clínicas :

---

- Enfermedad Sinuso-pulmonar crónica 95%.
- Enfermedad Gastrointestinal nutricional 85%.
- Síndromes de pérdida de sal .Sudor salado. 80%
- Anormalidades en el tracto genital masculino, azoospermia obstructiva 90 %.
- Historia Familiar .

# Clínica en Etapa Neonatal:

---

- Íleo Meconial : 10 a 20 % de pacientes fenotipos severos.
- Ictericia Prolongada 50 % de pacientes con Íleo Meconial y en aquellos sin Íleo).
- Taquipnea persistente.
- Pobre ganancia en Peso.

# Manifestaciones respiratorias :

---



- Tos Persistente
- Taquipnea
- Sibilancias persistentes
- Neumonías recurrentes
- Neumotórax espontáneos
- Hemoptisis
- Asma de difícil control
- Pólipos Nasales
- Sinusitis Crónica
- Atelectasia persistente
- Expectoración aumentada
- Hipocratismo digital
- Hiperinflación
- Bronquiectasias

**95 % de los pacientes las presentan, 50 % es el primer síntoma**



# Manifestaciones gastrointestinales:

---

- Síndrome Malabsortivo, esteatorrea.
- Insuficiencia Pancreática :85 a 90 % , 2% tienen buena Suficiencia Pancreática.
- Afectación Hepática: 5%
  - Enfermedad Hepática :Cirrosis Biliar Focal o Difusa.
  - Litiasis Vesicular
  - S. Colestático,
  - Hipertensión Portal ,Esplenomegalia, Varices esofágicas.
- Síndrome de Obstrucción Intestinal ( Símil Íleo Meconial)
- Reflujo Gastroesofágico (complicación secundaria)

# Sospecha Clínica

TABLA 1. Características clínicas más frecuentes agrupadas según edad

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

# Otras manifestaciones:

---

- Retraso de Crecimiento y Malnutrición : 34%
- Diabetes Mellitus : 20% en > de 10 años
- Esterilidad : 95 %
- Síndrome Ascítico-Edematoso : 5% en < de 6 meses.
- Síndrome de Pérdida de sal: Hiponatremia y hipocloremia.
- Deficit vitamínicos ( Vit. A, D, E y K).
- Alteraciones Autoinmunitarias (Artritis, Vasculitis y Amiloidosis).

# Información

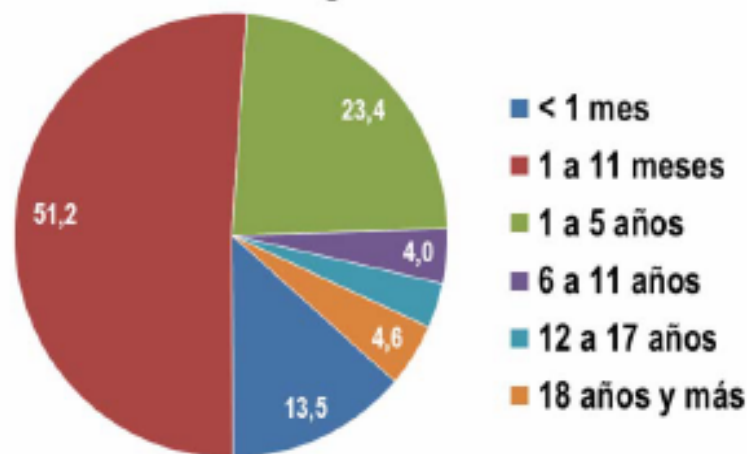
---

**N: 27 MASC 19 FEM:8**

- El diagnóstico se confirmó con Test del sudor en la totalidad de los pacientes.
- Estudio Molecular 29 mutaciones: N 27.  
no se detectaron mutaciones : 2 pacientes  
19 pacientes: 90,48% se encontró:  $\Delta F508$ .  
homocigota : 52,63%  
otra mutaciones : G542X y 1717-16-A.
- **TIR** : 12 pacientes: **44.4%**  
75% patológica; 3 pacientes : normal
- Edad PROMEDIO de Diagnóstico sin TIR : 3 años y medio  
Rango : 5 meses a 13 años

# RENAFQ – Informe Noviembre 2012

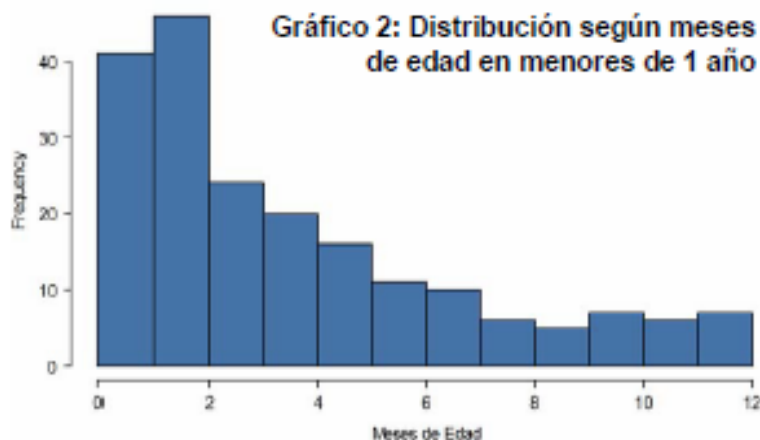
**Gráfico 1: Distribución por grupos de edad al diagnóstico**



**Tabla 1 : Distribución por grupo de edad y sexo**

Grupos de edad	Femenino	Masculino
< 1 mes	20	21
1 a 11 meses	69	86
1 a 5 años	24	46
6 a 11 años	8	4
12 a 17 años	5	5
18 años y más	7	7
<b>Sin información</b>	<b>25</b>	<b>16</b>
<b>Total</b>	<b>158</b>	<b>185</b>

**Gráfico 2: Distribución según meses de edad en menores de 1 año**



**Annual data report (year 2008-2009) Version 02.2012**

	2000	2010
People with CF (number)	22,240	26,272
Newly diagnosed in 2010 (number)	966	882
Age at diagnosis (median)	6 months	5 months
Age range (years)	0-74	0-82
<b>Mediana</b>	<b>5 meses</b>	10

# Factores que retardan el diagnóstico:

---

- Desconocimiento de la enfermedad por parte de los profesionales de la salud y subestimar la magnitud del problema.
- Falta de información para el diagnóstico oportuno en los primeros nivel de atención de la salud .
- Falta de implementación de la pesquisa neonatal , TIR .
- Inaccesibilidad al diagnóstico por dificultades para realizar Test del sudor confiable (confirmación ) en los lugares próximos a la residencia del paciente.

# Optimizing respiratory health in children with cystic fibrosis

Matthew N Hurley

Alan R Smyth

---

- Preservar la integridad anatómica y fisiológica del aparato respiratorio : reconocer y tratar precozmente las exacerbaciones, retrasar la infección crónica con Psa y otros gérmenes oportunistas que declinan la función pulmonar.
- Tratamiento del estado nutricional y sus complicaciones DBT , esteatosis hepática , reflujo etc. .
- Lograr adherencia al tratamiento sobre todo en higiene bronquial , kinesiólogía respiratoria.
- Promover hábitos de salud positivos como vida al aire libre y deporte ,trabajo ,escolaridad.
- Colaboración y respeto entre el paciente , familia y el equipo de salud.



# Centro de Fibrosis Quística

## Atención Multidisciplinaria

---

- Neumonólogo Dr. M. Giorgetti coordinador
- Nutrición
- Enfermeros
- Kinesiólogos
- Asistentes Sociales
- Psicólogos
- Personal de apoyo
- Laboratorio : bioquímico y bacteriólogo
- Interconsultores: Pediatría, Hepatología, Cardiología, Genética, Gastroenterología, etc.

**Mejora la atención , pronóstico y sobrevida.**

# IMPLEMENTACIÓN DE ATENCIÓN MULTIDISCIPLINARIA DEL PACIENTE CON FIBROSIS QUÍSTICA

## IMPLEMENTATION OF MULTIDISCIPLINARY CARE FOR PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS

Dr. Héctor H. Gutiérrez

Profesor Titular

Departamento de Pediatría

Universidad de Alabama at Birmingham

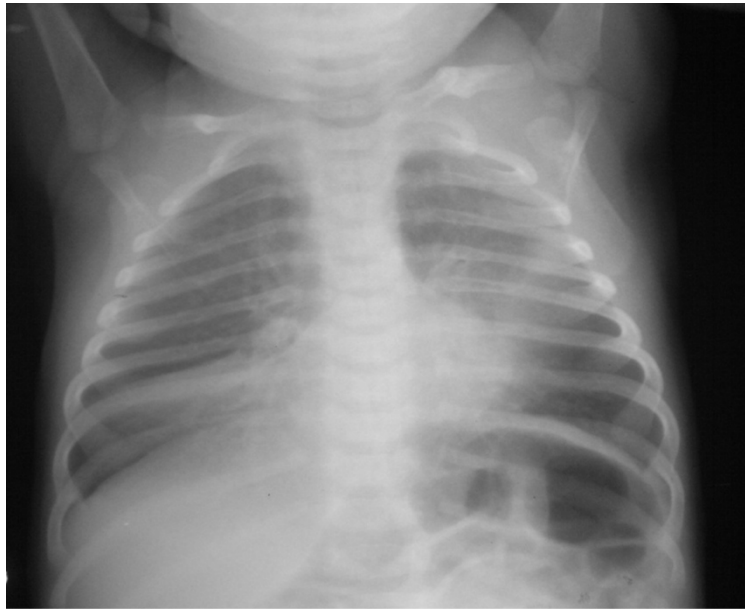
Birmingham, Alabama, USA

### IMPLEMENTATION OF MULTIDISCIPLINARY CARE FOR PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS

Cystic fibrosis (CF) is the most common recessive genetic disease in the Caucasian population. Unanimously, all CF care guidelines in developed countries require that management be provided by a network of specialized CF care centers that cover the entire population of patients, pediatric and adult. The establishment of such centers of excellence requires a level of experience that is achieved only by the conformation of a multidisciplinary team of trained and experienced health professionals, caring for a sufficient number (critical mass) of patients to achieve the best clinical outcomes and survival rates at a lower cost which is achieved by distributing health resources to this small network of centers of excellence. The experience of the health team of the Hospital San Borja Arriaran participating in the project promoted by the COA/UAB CF Center in Birmingham, Alabama in the United States shows that it is possible to transfer knowledge and quality management know-how, creating a cutting-edge, world-class, "CF Center" which performs a multidisciplinary care management of high quality, that is finally reflected in significant improvements in nutritional parameters and lung function of the patients.

**Keywords:** cystic fibrosis; care coordination; health care utilization; multidisciplinary center

- En los últimos 50 años, en los países desarrollados han evolucionado un sistema de manejo clínico y de seguimiento de los pacientes con FQ, constituido por una red de centros especializados de FQ que atienden una masa crítica de pacientes ("Centros FQ") ofrece la mejor manera de organizar equipos multidisciplinarios que intercambian conocimientos, aprenden uno del otro, desarrollan, adaptan y optimizan los diferentes protocolos de tratamiento y resultan en mejor pronóstico y sobrevida.
- Los centros tienen la responsabilidad y desafío de buscar las mejores terapias y modalidades de tratamiento basado en evidencias, y poder adaptar de acuerdo a los niveles socioeconómicos y culturales locales.
- También perfeccionarse de manera continua, compartir información y diseminar públicamente sus resultados clínicos.



# Definición de Exacerbación *SAP* 2014

## Cambios con respecto a su estado basal

---

- **1 Presencia de dos de los siguientes síntomas o signos o más:**

Incremento de la tos, frecuencia y duración.

Secreciones bronquiales: aumento de cantidad, viscosidad, cambios de color, hemoptisis.

Disminución de la tolerancia al ejercicio, fatiga fácil.

Astenia.

Disnea.

Fiebre.

Taquicardia en ausencia de fiebre.

Incremento de la frecuencia respiratoria.

Uso de músculos accesorios, tiraje.

Anorexia.

Pérdida de peso.

Malestar general.

Cambios auscultatorios: rales nuevos o aumento de éstos.

- 2. Cambios en la radiografía de tórax.

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

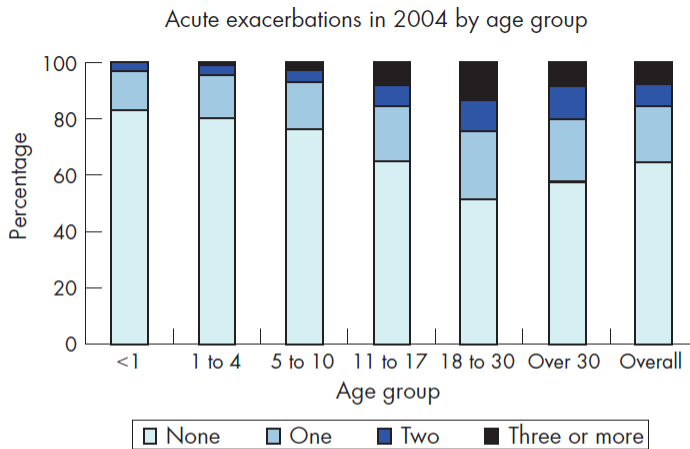
- 4. **Caída en la función pulmonar: disminución de la CVF y del VEF1 mayor del 10% respecto de los valores anteriores.**

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

# Exacerbación y deterioro funcional

- Línea de base

- Retorno a la línea de base



- Se establece nueva línea de base

- **Terapia Agresiva**

**Figure 2** Graph showing the proportion of patients with CF by age group in the US CF Registry population who experienced no exacerbations, one exacerbation, two exacerbations or three or more exacerbations during the year 2004. Data from Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry, 2004 Annual Data Report to the Center Directors.<sup>83</sup> © Cystic Fibrosis Foundation, 2005.

- El objetivo debe ser la recuperación clínica y funcional total (a la línea de base), evitando el daño irreversible.



# Effect of pulmonary exacerbations on long-term lung function decline in cystic fibrosis

Valerie Waters<sup>\*,\*\*</sup>, Sanja Stanojevic<sup>#,\*\*</sup>, Eshetu G. Atenafu<sup>†</sup>, Annie Lu<sup>\*</sup>,  
Yvonne Yau<sup>+</sup>, Elizabeth Tullis<sup>§</sup> and Felix Ratien<sup>f</sup>

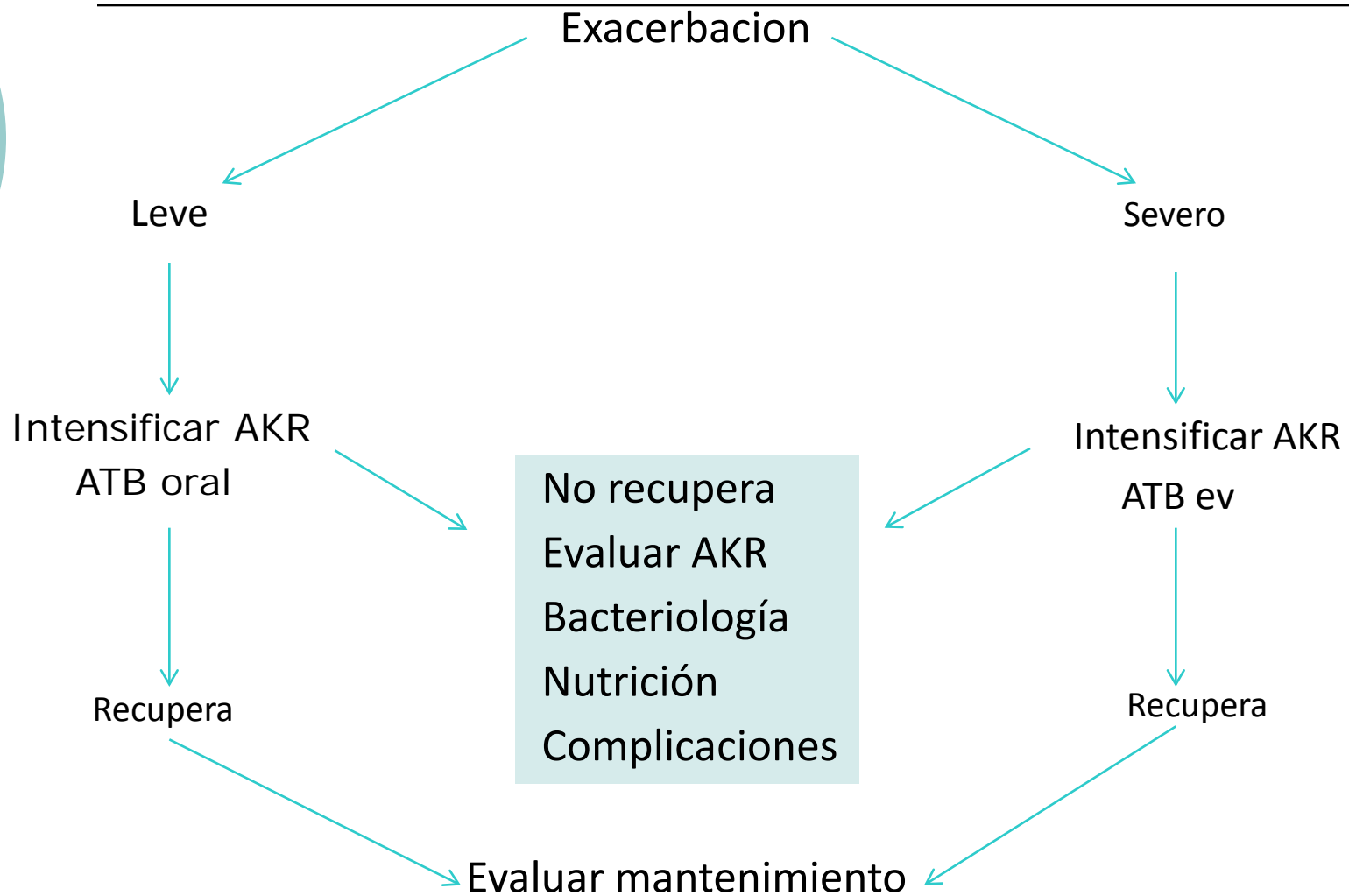
**ABSTRACT:** It is unknown what proportion of long-term lung function decline in cystic fibrosis (CF) is explained by pulmonary exacerbations. The aim of this study was to determine how exacerbations requiring hospitalisation contribute to the course of CF lung disease.

Este estudio retrospectivo con 851 pacientes de los cuales se analizaron 455  
El outcome primario fue evaluar fue tasa de declinación del VEF1 en cada  
exacerbacion

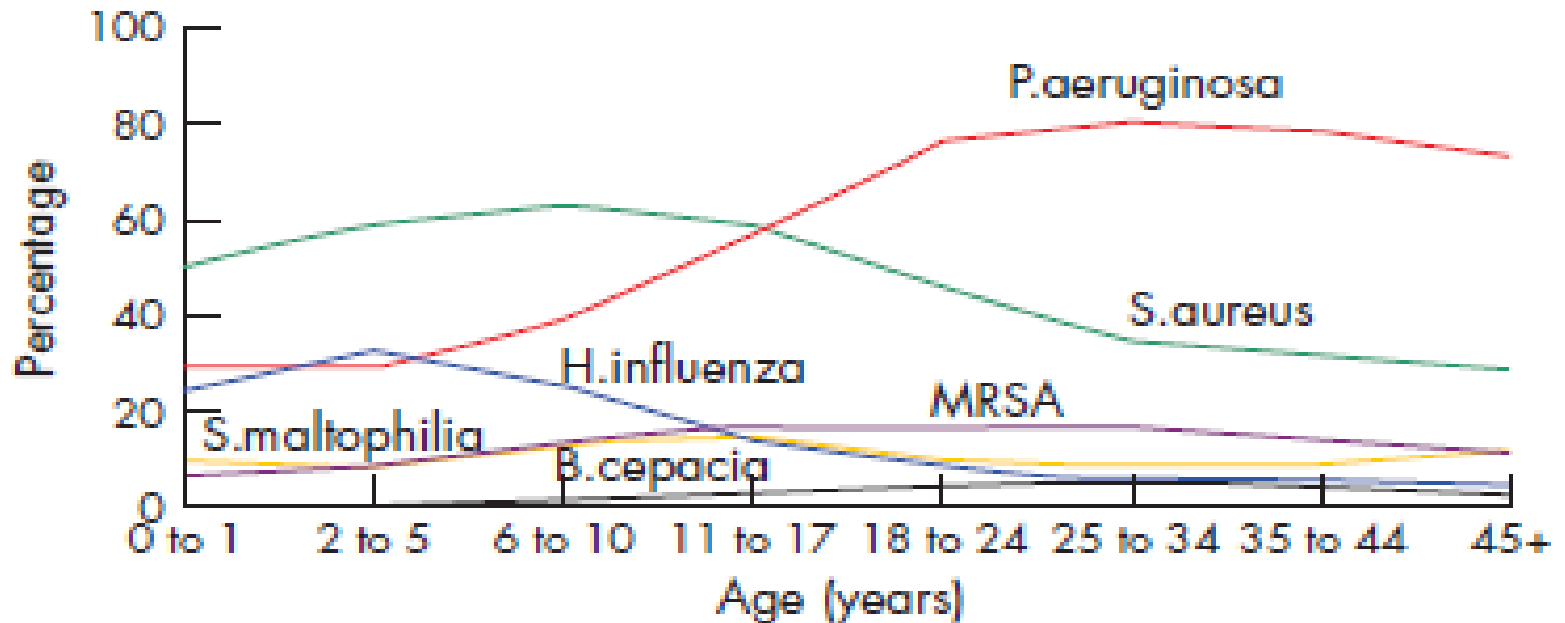
Y el resultado del estudio: fue que aquellos que tenían  $1 \geq$  mas exacerbaciones  
en un año la tasa de declinación en un año era 2,5% mas alto que aquellos sin  
exacerbacion 1,2 % sobre todo aquellos pacientes que repitieron las  
exacerbaciones en menos de 6 meses.

**Half of FEV1 decline seen in CF patients was associated with pulmonary exacerbations. Time between exacerbations, specifically  $\leq 6$  months between exacerbations, plays an important contribution to overall lung function decline. These findings support using time to next exacerbation as a clinical end-point for CF trials.**

# Algoritmo del tratamiento de la exacerbación pulmonar



## Respiratory infections v age



Overall percentage in 2004:

— P.aeruginosa 57.3%	— H.influenza 16.2%	— B.cepacia 2.9%
— S.aureus 51.7%	— S.maltophilia 11.6%	— MRSA 14.6%

**Figure 4** Prevalence of selected respiratory pathogens in respiratory cultures of CF patients by age. Data from Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry, 2004 Annual Data Report to the Center Directors.<sup>83</sup> © Cystic Fibrosis Foundation, 2005.



# Resistencia antibiótica y tratamiento

---

- La elección del esquema antibiótico convencionalmente esta dirigido de acuerdo con el cultivo y la sensibilidad antibiótica.
- Sin embargo la sensibilidad in vivo no es la misma que in vitro hay incertidumbre sobre como crecen las bacterias, el biofilms ,ect.  
Hay una creciente controversia sobre la utilidad de las pruebas de sensibilidad de rutina.

- **La elección del ATB es complicada , pero lo más importante es tener información de cultivos previos , repuesta a los tratamientos previos y que la elección no sea solo por el antibiograma.**
- **La elección debe incluir dos antibióticos con mecanismos diferentes y sinérgicos.**

# Tratamiento

### Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines

#### Treatment of Pulmonary Exacerbations

Patrick A. Flume<sup>1</sup>, Peter J. Mogayzel, Jr.<sup>2</sup>, Karen A. Robinson<sup>3</sup>, Christopher H. Goss<sup>4</sup>, Randall L. Rosenblatt<sup>5</sup>, Robert J. Kuhn<sup>6</sup>, Bruce C. Marshall<sup>7</sup>, and the Clinical Practice Guidelines for Pulmonary Therapies Committee\*

---

- Para la *Psa* deben utilizarse combinación antibiótica : Aminoglicosidos con Beta lactámicos . En exacerbación no se utilizan atb inhalados; no han demostrado mayores beneficios.
- *Stafilococco* MTR : puede utilizarse Vancomicina / Teicoplanina , Linezolid ( excepcional).TMS
- *Complejo cepacia* : son naturalmente resistentes a aminoglicosidos y de preferencia se utilizan : Meropenem , Ceftazidime, Cloranfenicol, Minociclina como mínimo 2 o tres atb
- *Stenotrofomona* y *Acromobacter* : están presentes en estadios avanzados y con ciclos repetidos de cursos de atb : habitualmente TMS ,Minociclina,Ciprofloxacina.

# Tratamiento

---

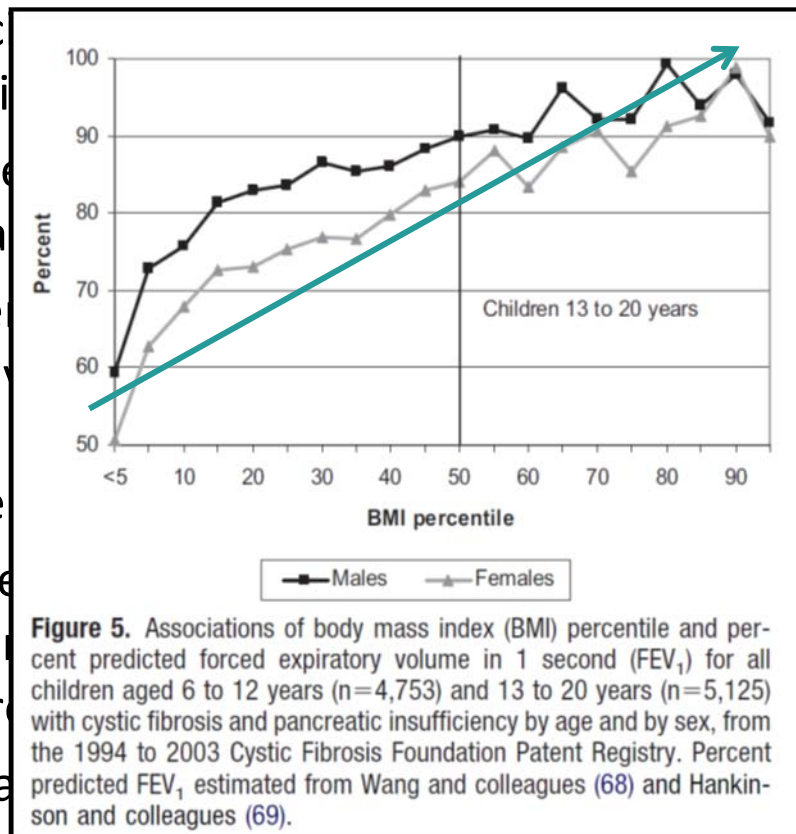
- Prevención de infecciones Virales : inmunización adecuada y oseltamivir
- **Higiene Bronquial:** Intensificar la kinesioterapia , utilizando técnicas de presión positiva , la utilización de VNI en forma precoz puede prevenir el empeoramiento y la necesidad de ventilación convencional.  
Educación y entrenamiento sobre técnicas de kinesioterapia.
- EL USOS DE CORTICOIDES ORALES NO DEBE RECOMENDARSE YA QUE NO HAN DEMOSTRADO SUFICIENTES BENEFICIOS A LARGO PLAZO.
- **Gestión de comorbilidades** : Debido al estado hipercatabolico , la disminucion del apetito , ajuste de enzimas , vómitos post tusigenos, ingestión del esputo , manejo de la insulina . Estos factores influyen sobre la recuperación nutricional y deben ser corregidos.

# Evidence-Based Practice Recommendations for Nutrition-Related Management of Children and Adults with Cystic Fibrosis and Pancreatic Insufficiency: Results of a Systematic Review

Article in *Journal of the American Dietetic Association* · June 2008

DOI: 10.1016/j.jada.2008.02.020 · Source: PubMed

- La desnutrición existe y existen motivos.
- Las consecuencias de la desnutrición con principal impacto en la función respiratoria.
- Alteración endocrina durante la pubertad, mayor riesgo de complicaciones respiratorias y aumento de la mortalidad.
- En general, el 15-20% de la energía proviene de las grasas que requieren un aporte de vitaminas y minerales.



**Figure 5.** Associations of body mass index (BMI) percentile and percent predicted forced expiratory volume in 1 second (FEV<sub>1</sub>) for all children aged 6 to 12 years (n=4,753) and 13 to 20 years (n=5,125) with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency by age and by sex, from the 1994 to 2003 Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. Percent predicted FEV<sub>1</sub> estimated from Wang and colleagues (68) and Hankinson and colleagues (69).

ción frecuente, no  
citarlo.  
ar diferentes áreas  
ón respiratoria :  
ral , retraso  
rioro de la función  
ja autoestima, y  
entre el 120 y  
con un aporte de  
zimas pancreáticas,










# Recomendaciones

---



- Las punciones venosas son uno de los motivos de angustia para el paciente y su familia
- Se debe considerar la colocación de un catéter central (percutánea) dependiendo de la duración del tratamiento.
- Se requieren niveles altos de antibióticos en sangre para alcanzar concentraciones adecuadas en las secreciones bronquiales
- Evaluar complicaciones, infecciones por bacterias inusuales, falta de **adherencia a la kinesiología** y situación social
- La duración del tratamiento debe ser al menos de dos semanas. Su prolongación depende de las variables que definen la exacerbación.
- **No es necesario HMC , solo en caso de fiebre y mal estado clínico , sospecha de Síndrome Cepacia .**

# Tratamiento Antibiótico Sistémico:

ANTIINFECCIOSOS ORALES Y PARENTERALES <sup>1</sup>		
DROGA	DOSIS	COMENTARIO
AMICACINA 	15-30 mg/kg/día c/8 hs DM: 1500 mg/día	Monitorear concentración sérica.
AZTREONAM	150 mg/kg/día c/8 hs DM: 8 g/día	
CEFALOTINA	VO o EV 100 mg/kg/día c/8hs DM: 2 g/día	
CEFTAZIDIMA 	150-200 mg/kg/día c/6 hs DM: 9 g/día	
CEFOTAXIMA	150-200 mg/kg/día c/6 hs DM: 12 g/día	
CIPROFLOXACINA 	VO: 30 mg/kg/día c/12 hs DM: 2 g/día EV: 30 mg/kg/día c/8 hs DM: 1,2 g/día	
COLISTINA (como metansulfonato) 1 mg = 30.000 unidades 	8 mg/kg/día c/8 hs DM: 160 mg/día	
GENTAMICINA	10 mg /kg/día c/8 hs DM: 400 mg/día	Monitorear concentración sérica.
IMIPENEM	90 mg/kg/día c/6 hs DM: 4 g/día	
LINEZOLID 	600 mg cada 12 hs DM: 1200 mg/día	
MEROPENEM 	120 mg/kg/día c/8 hs DM: 6 g/día	
PIPERACILINA	400 mg/kg/día c/6 hs DM: 18 g/día	
PIPERACILINA- TAZOBACTAM 	400 mg/kg/día de piperacilina c/6 hs DM: 18 g/día de piperacilina	
TRIMETOPRIMA- SULFAMETOXAZOL 	10-12 mg/kg/día de trimetoprima c/12 hs DM: 640 mg/día de trimetoprima	
VANCOMICINA 	40-60 mg/kg/día c/12 hs DM: 2 g día	Monitorear concentración sérica.



# Tratamiento

---

- Nebulizaciones con salbutamol cada 6 hs
- Solución Hipertónica c/24 hs
- Adornasa Pulmozyme c/24 HS
- Kinesiología respiratorio cada 12 hs
- Macrólidos en c/caso
- Enzimas Pancreaticas
- Dieta hipercalórica /hiperproteica
- Leche Kasmil
- Suplemento polivitamínico
- Suplemento vitaminas ADECK , Vit E,Vit K
- Sulfato ferroso , Acido Fólico



# Tratamiento de las complicaciones

---

## INSUFICIENCIA RESPIRATORIA

- Intensificar el régimen de tratamiento de la enfermedad pulmonar (kinesioterapia, antibióticos endovenosos).
- VNI
- Usar dosis mayores de antibióticos antipseudomónicos y antiestafilocócicos, aun si éstos no fueran recuperados en el cultivo.
- Intentar una serie de corta duración de corticoides sistémicos.
- Investigar patógenos inusuales o presencia de complicaciones que puedan ser causa del deterioro de la función respiratoria.
- Administrar oxígeno en la concentración adecuada para lograr una PO mayor de 60 mmHg, evitando siempre la supresión del estímulo que determina la hipoxemia.



# Tratamiento de las complicaciones

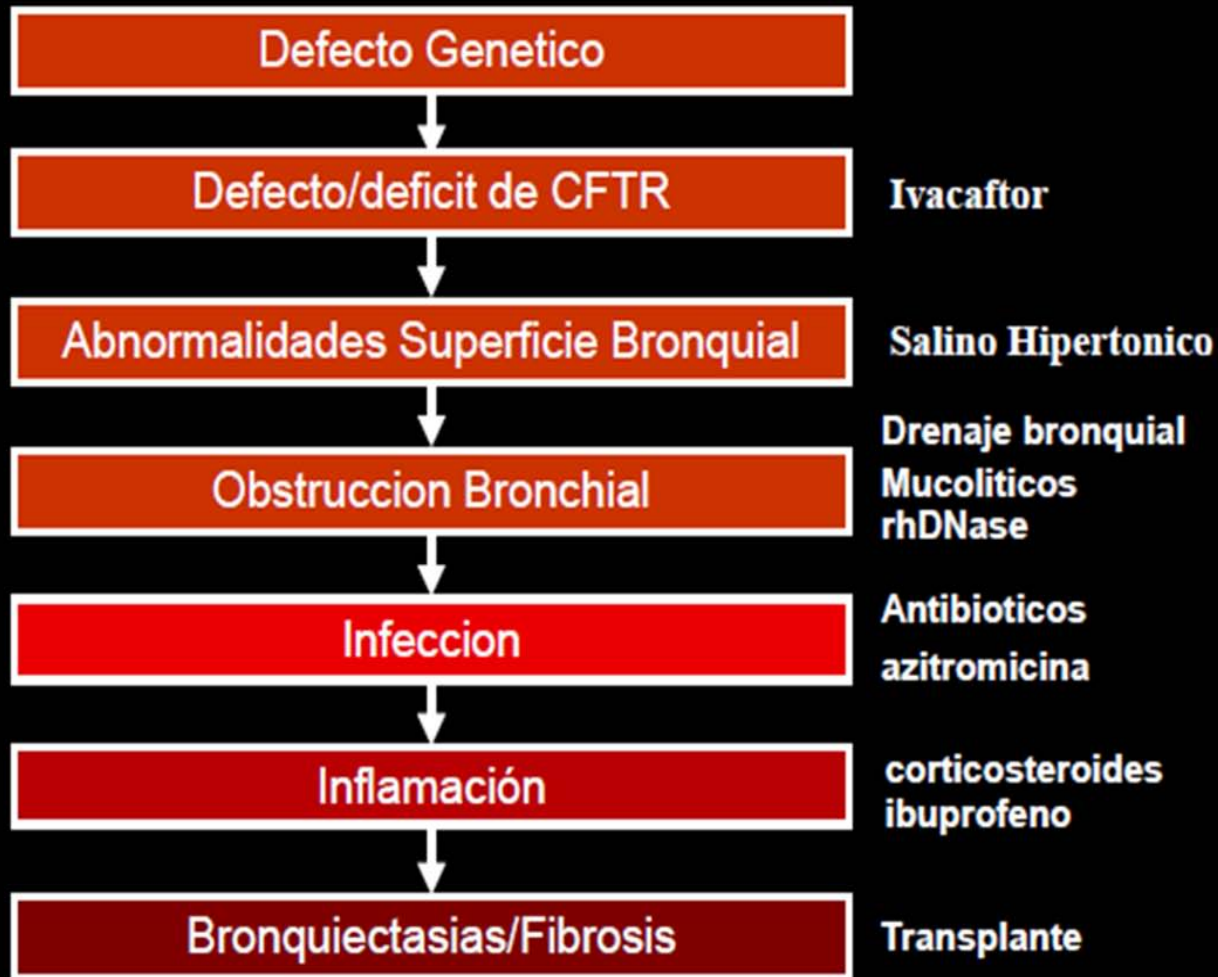
---

- Evaluar la posible existencia de hipoxemia nocturna en pacientes con oximetría menor de 92% diurna o en presencia de hipertensión pulmonar o insuficiencia cardiaca derecha.

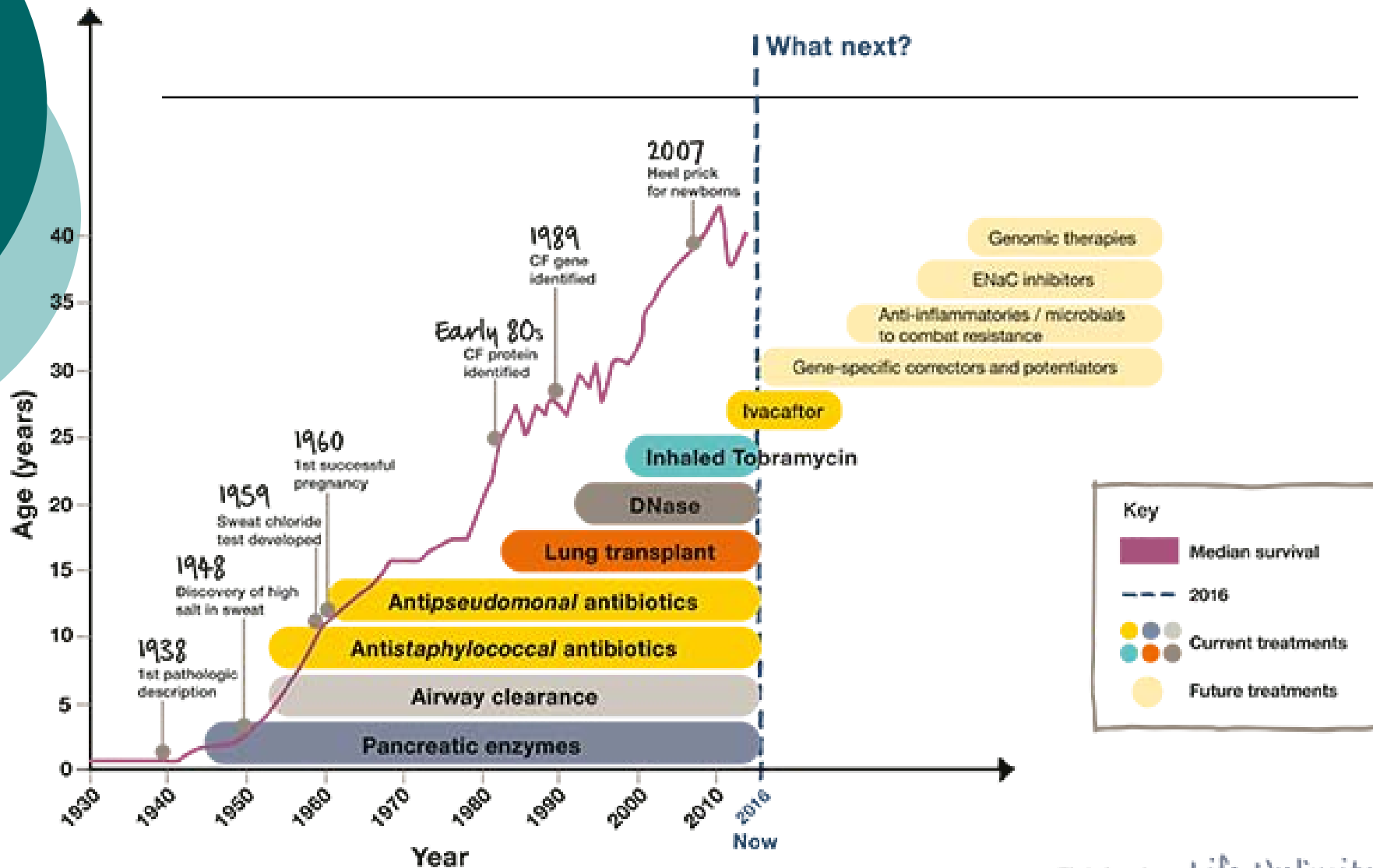
- **ARM:** con causa “potencialmente reversible "del fallo respiratorio (enfermedad aguda o tratamiento subóptimo) se indicará el ingreso a (ARM). Neumotórax Grave, hemoptisis masiva , atelectasia masiva ,trasplante a corto plazo.

En los casos de insuficiencia respiratoria progresiva, que no estén en lista de espera para trasplante, la ARM no provee beneficios a largo plazo.

# La cascada patofisiologica y oportunidades terapeuticas



# Advances in cystic fibrosis care



# Futuro....

Review

## Cystic fibrosis in young children: A review of disease manifestation, progression, and response to early treatment



Donald R. VanDevanter<sup>a,\*</sup>, Jennifer S. Kahle<sup>b</sup>, Amy K. O'Sullivan<sup>c</sup>, Slaven Sikirica<sup>c</sup>,  
Paul S. Hodgkins<sup>c</sup>

- Aun no tenemos cura definitiva
- Los nuevos tratamientos están siendo dirigidos al defecto básico , que están demostrando su valor Ivacaftor ( mutación)
- Se necesita entender mejor el desarrollo de la enfermedad pulmonar temprana
- Desarrollo de nuevas pruebas clínicas para evaluar respuesta al tratamiento
- Se sabe poco sobre aspectos básicos sobre la enfermedad en otros órganos.
- Adición de drogas nuevas llamadas **moduladores**
- Terapia de combinación basada mutación genética
- Consideraciones farmacocinéticas
- Terapias adyuvantes
- Discontinuar algunas terapias

# Conclusiones:

---

- Como ya se ha señalado , la sobrevida de pacientes con F.Q y su calidad de vida están directamente relacionados con la oportunidad del diagnóstico.
- La sospecha clínica sigue siendo la mejor herramienta para una derivación y diagnóstico temprano.
- La Metodología de diagnostico: Test del sudor , debe ser confiable.

# Conclusiones:

---

- La pesquisa neonatal con TIR permite acceder a una oportunidad de Diagnóstico precoz .
- Implementar una derivación oportuna a un centro especializado de atención de estos pacientes.
- Se reduce la morbilidad y mejora la expectativa de vida .
- Con TIR positiva, el pediatra debe enfatizar la necesidad de confirmar el diagnóstico F.Q



---

**MUCHAS GRACIAS!!**