

# Consenso de Fibrosis Quística

## Coordinación General:

Dr. EDGARDO SEGAL

## Diagnóstico:

Coordinación Dr. MARIO GRENOVILLE

## Enfermedad aparato respiratorio:

Coordinación Dr. CARLOS N. MACRI

## Enfermedad gastrointestinal y nutrición:

Coordinación Dra. ADRIANA FERNANDEZ

## Participantes:

Acuña, Josefina; Acuña, Teresa; Adot, Fernando; Aguerre, Pedro; Alderete, Ana; Altamirano, Marta; Amarilla de Sanz, Belkis; Andreottola, María Elena; Andreozzi, Patricia; Astigarraga, Ana; Balanzat, Ana; Baldoni, Marcela; Barboza, Edgar; Barreiro, Cristina; Bay, Luisa; Bayley Bustamante, Guillermo; Bertelengui, Sandra; Blengini, María Teresa; Bisero, Elsa; Bonifachich, Elena; Bonina, Angel; Borrajo, Gustavo; Bosco, Isabel; Bossi, Rubén; Botelli, Mirna; Botelli, Sandra; Botto, Hugo; Broglia, Beatriz; Bustamante, Adriana; Cabeza, Stella; Cabral, Ana; Carracedo, Adriana; Casal, María Eugenia; Castagnino, Norma; Castaños, Claudio; Castillo, Ana; Chertkoff, Lilien; Chirichella, Myriam; Chort, Mónica; Chumpitaz, Analía; Dalamón, Ricardo; De Bernardi, Gloria; Díaz, Nora; Díez, Graciela; Disalvo, Susana; Di Yacovo, Leandro; Elbert, Alicia; Fain, Humberto; Fajardo, Rocío; Farfán, Orlando; Fernández, Ma. del Carmen; Ferrero, Fernando; Fraga, Marcela; Gabbarini, Jorge; Galizzi, Benigno; Gallardo, Guillermo; Gallardo, Liliana; García, Luis; Gentile, Angela; Giorgetti, Luisa; Giubergia, Verónica; González Pena, Hebe; Goñi, Ruth; Herrera, Jorge; Holgado, Dolores; Irigoyen, Isa-

bel; Jacobacci, Juan; Jativa Zambrano, Ana; Jiménez, Beatriz; Keklikian, Esteban; Kozubsky, Leonora; Lasta, María Esther; Lentini, Eduardo; Logarzo, Daniel; Maffey, Alberto; Marqués, Inés; Martín, Graciela; Martínez, María Liria; Martínez, Sonia; Mazza, Carmen; Michelini, Alicia; Moro, Leonor; Murtagh, Patricia; Musante, Raúl; Nevado, Alberto; Orsi, Oscar; Ozuna, Blanca; Panario, Alcides; Pagola, Laura; Passera, Mario; Pereyra, Fernanda; Pereyra, Graciela; Pereyra, Silvia; Pérez, María Carlota; Perochena, Jorge; Pierini, Judith; Pinilla, Víctor; Piñero, Ricardo; Pivetta, Omar H.; Prates, Silvina; Primrose, Doris; Ramos, Miriam; Reeves de Balbarrey, Ziomara; Rentería, Fernando; Rey, Jesús; Rezzonico, Carlos; Roque, Marcela; Rossello, Claudia; Rossi, Adriana; Salvaggio, Orlando; Schulten, Carolina; Sclavo, Liliana; Sercic, Clara; Sierra, Mariana; Silberberg, Raquel; Simonutti, Laura; Solís de Alomar, Teresita; Sosa, Lidia; Tabora, Jorge; Teper, Alejandro; Tonietti, Miriam; Travesaro, Susana; Turgender, Emilio; Turganti, Angel; Urritigoity, Jorge; Varas, Claudia; Vázquez Pal, Sergio; Vidaurreta, Santiago; Visich, Alicia; Wainszelbaum, Néstor.

Arch.argent.pediatr1999; 97(3): 188

## INDICE

### I. Introducción

### II. Diagnóstico

1. Hallazgos clínicos
2. Indicadores de suma importancia para el diagnóstico
3. El laboratorio en el diagnóstico
4. Pesquisa neonatal
5. Diagnóstico prenatal

### III. Evaluación clínica periódica

### IV. Clasificación del grado de afectación

### V. Diagnóstico de exacerbación pulmonar

### VI. Exámenes complementarios

### VII. Tratamiento

1. Introducción
2. Medidas de prevención
3. Aerosolterapia
4. Kinesioterapia del aparato respiratorio
5. Antiinflamatorios
6. Antibióticos
7. Tratamiento endovenoso domiciliario

### VIII. Tratamiento de las complicaciones

1. Insuficiencia respiratoria
2. Oxigenoterapia
3. Asistencia respiratoria mecánica
4. Hemoptisis

### 5. Neumotórax

### 6. La cirugía pulmonar en fibrosis quística

### IX. Aspectos nutricionales y gastroenterológicos

1. Valoración del estado nutricional
2. Balance energético
3. Estimación de los requerimientos energéticos
4. Valoración de la malabsorción
5. Enzimas pancreáticas
6. Respuesta inadecuada al tratamiento con enzimas
7. Recomendaciones para el manejo nutricional
8. Guía para el apoyo nutricional

### X. Patologías gastrointestinales en la fibrosis quística

### XI. Ileo meconial

### XII. Diabetes

### XIII. La fibrosis quística como enfermedad terminal

### XIV. Apéndice

1. Prueba del sudor: método de Gibson y Cooke
2. Hoja de seguimiento
3. Puntaje clínico de Schwachman modificado
4. Puntaje radiológico de Brasfield modificado
5. Datos estadísticos RAFQ

### XV. Vademecum

### XVI. Siglas usadas en el texto

## I. INTRODUCCION

Este consenso ha sido elaborado por profesionales interesados en el diagnóstico y tratamiento de los enfermos con fibrosis quística (FQ), reunidos a propuesta del Comité Nacional de Neumonología de la Sociedad Argentina de Pediatría. Su objetivo es promover un nivel uniforme de atención al paciente con FQ, basado en la experiencia de otros países, la de los profesionales que lo elaboraron y en referencias bibliográficas. Dadas las múltiples manifestaciones y grados de afectación y formas de presentación, sería imposible la redacción de un documento que intentara ser completo.

No se espera que en el cuidado individual de pacientes se siga exactamente esta guía; en cambio, sí que este consenso sea lectura inicial adecuada en el momento de definir y tratar a un paciente con FQ.

La FQ es una enfermedad de herencia mendeliana autosómica recesiva con un riesgo de recurrencia en cada gestación del 25% (homocigotas). Los portadores (heterocigotas) suman el 50% y son sanos.

Constituye la enfermedad hereditaria letal más frecuente en la raza blanca, con una incidencia de 1:3.200 RN en EE.UU. En nuestro país, si bien no disponemos de datos definitivos, los primeros estudios realizados en la provincia de Buenos Aires informan datos igualmente preocupantes: en 52.024 muestras analizadas con el método de la tripsina inmunorreactiva, se detectaron 14 pacientes, con una incidencia en esta población de 1:3.468 RN. De estos datos se infiere que la prevalencia de portadores sanos en la población general sería de 1:30.

A pesar de que desde la primera descripción de la FQ realizada por Andersen en 1938 han pasado 60 años, recién en la década del 80 se descubrió que el defecto fisiológico fundamental es la falla de un canal de cloro regulado por cAMP. En 1985, el gen responsable del defecto fue localizado en el cromosoma 7. En 1989, se logró su aislamiento y caracterización y, a partir de ese momento, se comenzó a comprender la estructura y función de la proteína codificada por este gen denominado CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator). Estos conocimientos posibilitaron el desarrollo de nuevas estrategias de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad.

En nuestro medio, la edad media al diagnóstico supera los dos años de edad. Cuanto más tardío es el diagnóstico, más se posterga la iniciación del

tratamiento apropiado, lo que impide disminuir el deterioro nutricional y respiratorio progresivo.

En los últimos años se ha observado un importante aumento en la edad media de supervivencia como resultado de:

- diagnóstico precoz
- mejor conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad
- tratamiento adecuado
- formación de equipos interdisciplinarios integrados por: neumólogos, gastroenterólogos, nutricionistas, enfermeras, kineólogos, trabajadores sociales, psicoterapeutas y genetistas. Estos constituyen el equipo principal y no son meramente interconsultores. Estos equipos deben elaborar un informe periódico destinado al pediatra o médico de cabecera con los resultados de la evaluación del aparato respiratorio y estado nutricional, así como las conductas terapéuticas indicadas.

## II. DIAGNOSTICO

Es esencial confirmar o excluir el diagnóstico de FQ en el momento oportuno y con alto grado de adecuación para evitar pruebas innecesarias, proveer tratamiento adecuado, consejo genético y asegurar el acceso a servicios especializados.

En la mayoría de los enfermos se encuentran una o más expresiones clínicas de la enfermedad, la que es confirmada con la prueba de sudor. Casi todos los pacientes tienen enfermedad sinusal crónica y el 85-90% tiene insuficiencia pancreática exocrina.

El diagnóstico de la enfermedad se basa en criterios clínicos y métodos de laboratorio; su confirmación requiere:

- Una o más de las siguientes características clínicas:
  - Enfermedad pulmonar crónica.
  - Enfermedad sinusal crónica.
  - Anormalidades gastrointestinales o nutricionales.
  - Azoospermia obstructiva en varones.
  - Síndrome de pérdida de sal.
  - FQ en familiares de 1<sup>er</sup> grado.
- más:
  - 2 mutaciones del gen FQ
  - o 2 pruebas de sudor positivas
  - o diferencia de potencial nasal transepitelial anormal.

En los últimos años, la posibilidad de detectar

mutaciones de FQ y medir la propiedad bioeléctrica transepitelial ha expandido significativamente el espectro de FQ clínica. En aproximadamente 2% de los pacientes, hay un fenotipo "atípico" caracterizado por enfermedad pulmonar crónica, suficiencia pancreática y concentraciones de cloruros en sudor normales o con valores limítrofes. Además, hay pacientes con presentaciones monosintomáticas, en quienes predomina una manifestación clínica única, por ejemplo, anomalías en los electrolitos, pancreatitis, enfermedad hepática, sinusitis o azoospermia obstructiva. En tales casos, la demostración de una mutación de FQ o un transporte iónico transepitelial anormal confirmarán el diagnóstico.

Analizaremos los hallazgos clínicos, pruebas de laboratorio y los métodos de pesquisa que posibilitan el diagnóstico.

## 1. HALLAZGOS CLINICOS

### Ileo meconial

En 10 a 15% de los pacientes, la mayoría con insuficiencia pancreática, el íleo meconial puede ser la primera manifestación de la enfermedad. Puede reconocerse antes del parto por ecografía a partir de la semana 18ª de gestación o presentarse luego de éste con distensión abdominal, deposiciones mucosas escasas o sin ellas o vómitos biliosos.

En la Rx de abdomen suele observarse distensión del intestino, con áreas de aire mezcladas con meconio deshidratado, habitualmente en el cuadrante inferior derecho. También pueden verse imágenes de calcificación.

En pacientes con íleo meconial, los niveles de tripsina inmunorreactiva suelen ser bajos y la obtención de sudor puede resultar dificultosa a esta edad. La determinación del genotipo confirma el diagnóstico.

### Ictericia prolongada

La ictericia colestática neonatal prolongada puede presentarse en los pacientes con íleo meconial (50%) pero también en los recién nacidos sin esta manifestación.

### Malabsorción intestinal

Entre el 85 y el 90% de los pacientes con FQ tienen insuficiencia pancreática exocrina (IP), que se manifiesta con deposiciones abundantes, fétidas, con características grasas (hipocoloreadas, brillantes, aceitosas).

Sólo 10 a 15% tienen suficiencia pancreática, aunque en la mayoría de ellos hay alteraciones

hidroelectrolíticas no detectables por los métodos habituales de diagnóstico, sólo manifestadas por disminución de la secreción de bicarbonato. En estos pacientes sin malabsorción, el diagnóstico es más difícil y, por lo general, tardío. Algunos pueden desarrollar IP con la evolución de la enfermedad, por lo que en ellos debe controlarse la excreción de grasas anualmente.

La presencia de malabsorción sugiere FQ pero su ausencia no descarta la enfermedad.

### Prolapso rectal

Aparece en cerca del 20% de los pacientes con FQ menores de 5 años de vida no tratados. Es un signo muy importante, en general expresión de malnutrición grave.

### Equivalente de íleo meconial

También se conoce como síndrome de obstrucción intestinal distal. Puede ser una complicación de importancia. Se caracteriza por: constipación, vómitos, dolores abdominales, cólicos recurrentes y masa fecal palpable en fosa ilíaca o en flanco derechos.

### Enfermedad hepática

Alrededor del 5% de los pacientes con FQ desarrollan enfermedad hepática. Este porcentaje es mayor si se considera la elevación de las transaminasas en forma aislada.

El proceso se caracteriza por cirrosis biliar focal o difusa, expresado en ocasiones por esplenomegalia, várices esofágicas y sangrado.

Otra complicación relacionada es la litiasis vesicular, con una prevalencia mayor que en la población general.

La enfermedad hepática es responsable de aproximadamente 1 a 2% de la mortalidad total de la FQ.

### Retraso del crecimiento

Es frecuente y se produce por una combinación de factores: a) incremento de la demanda calórica, b) enfermedad pulmonar crónica, c) mala digestión con malabsorción intestinal y d) disminución del apetito por inflamación pulmonar activa.

La detención o falta de progreso en la curva ponderal deben alertar al médico a sospechar FQ y realizar una prueba del sudor para descartarla.

### Glándulas sudoríparas

El aumento de las pérdidas de cloruro de sodio por el sudor es el sello de la enfermedad. Los afectados presentan sabor salado en el sudor,

típico de la enfermedad; la pérdida es tan importante que pueden notarse cristales de sal en la línea de implantación del cuero cabelludo de los pacientes.

Esta anomalía en la concentración de electrolitos en el sudor es la base para la principal prueba diagnóstica.

La pérdida crónica de sal por sudor y otros fluidos puede producir una depleción electrolítica grave y un síndrome pseudo-Bartter. Esta presentación inusual suele hallarse en pacientes menores de dos años.

En épocas de calor puede causar deshidratación hiponatrémica y alcalosis hipoclorémica grave, que requieren intervención inmediata. En ocasiones puede ser la forma de debut de la enfermedad.

### **Enfermedad respiratoria**

Es la responsable de la mayor proporción de morbimortalidad en FQ y, junto con la malabsorción, el modo más frecuente de presentación. La padecen más del 95% de los pacientes, aunque los grados de afectación son variables.

En los niños menores de un año, es habitual la tos seca y repetitiva y en el examen físico, taquipnea persistente, aumento leve del diámetro anteroposterior del tórax, disminución de la expansión de éste en su parte superior, persistencia de retracción intercostal y obstrucción bronquial. Es relativamente frecuente el diagnóstico de bronquiolitis u obstrucción bronquial recurrente con pobre respuesta al tratamiento.

Los niños más grandes pueden presentarse con obstrucción bronquial, pero la tos es el síntoma más constante, con secreciones que varían de mucosas a purulentas, de acuerdo al grado de compromiso infeccioso. La tos se acompaña de grados variables de deformidad torácica, con aumento del diámetro anteroposterior. La auscultación del tórax es variable, en general sin ruidos agregados en los períodos intercríticos y con rales en las exacerbaciones infecciosas o en niños con severa afectación.

En la enfermedad avanzada pueden demostrarse bronquiectasias, con hemoptisis o sin ella, uñas en vidrio de reloj y dedos en palillo de tambor. La cianosis es un signo tardío.

La persistencia en las secreciones bronquiales de cultivos con *Haemophilus influenzae* no tipificable o *Staphylococcus aureus* debe alertar al médico hacia el diagnóstico de la enfermedad. El hallazgo de *Pseudomonas aeruginosa* en los cultivos requiere en forma absoluta descartar FQ.

En la Rx de tórax de pacientes con afectación

leve sólo hay hiperinsuflación. Con la afectación progresiva aparecen imágenes de bronquitis con áreas de consolidación en parches y luego típicas bronquiectasias en las variedades cilíndricas, varicosas y, finalmente, saculares. Estos cambios aumentan con la progresión de la enfermedad.

### **Senos paranasales**

En la casi totalidad de los pacientes con FQ es posible demostrar opacificación de los senos paranasales en las radiografías y algunos tienen síntomas de sinusitis crónica. Esta puede desencadenar exacerbaciones infecciosas en las vías aéreas inferiores, así como anosmia, cefaleas y complicaciones como el mucocoele.

En todo paciente con poliposis nasal sin una causa clara debe descartarse FQ, ya que el 10-12% de los pacientes con FQ tienen pólipos.

### **Aparato reproductor**

Varones: el 95% no son fértiles debido a la azoospermia por la ausencia congénita bilateral de los conductos deferentes. La esterilidad masculina puede ser una forma de presentación en adultos jóvenes como manifestación única de la enfermedad, aun con prueba de sudor negativa. La evaluación de varones pospuberales debería incluir una evaluación cuidadosa del tracto urogenital, con análisis de semen y ecografía urogenital.

Mujeres: en general tienen retraso puberal y disminución de la fertilidad debido a la menor hidratación del moco cervical o al deficiente estado nutricional.

### **Diabetes mellitus**

La incidencia en nuestro medio es del 20% (REGLAFQ). En general no se presenta en los primeros años de la vida y es más frecuente su aparición en la adolescencia. A pesar de ello, es conveniente la investigación rutinaria a partir de los 10 años de edad (ver página 216).

### **Síndrome ascítico edematoso**

En niños menores de 6 meses, el 5% de los afectados con FQ puede presentar edema, anemia e hipoproteinemia, por lo que, ante un paciente con estas características y sin diagnóstico etiológico claro, se debe descartar FQ. Antes de realizar la prueba del sudor debe resolverse el edema por el riesgo de falsos negativos.

### **Historia familiar de FQ**

Cuando está presente es un dato muy orientador aunque su ausencia no la descarta.

### Manifestaciones clínicas menos frecuentes

Generalmente en adultos: la artropatía y las vasculitis.

La amiloidosis puede ser una complicación de la actividad inflamatoria crónica producida por la infección pulmonar. También se han descrito enfermedades malignas y procesos autoinmunes.

## 2. INDICADORES DE SUMA IMPORTANCIA PARA EL DIAGNOSTICO

### Respiratorios

*Vía aérea superior:*

Pólipos nasales.

Enfermedad de senos paranasales-opacificación pansinusal.

*Vía aérea inferior:*

Taquipnea y tiraje persistente.

Bronquiolitis recurrente.

Asma atípica. Sibilancias con hiperinsuflación persistente.

Tos crónica.

Cultivo de secreciones bronquiales con *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*, especialmente variedad mucosa.

Neumonía recurrente.

Bronquiectasias.

Hemoptisis.

Atrapamiento aéreo bilateral.

Atelectasia persistente.

### Gastrointestinales

Ileo meconial.

Ictericia neonatal prolongada.

Malabsorción-esteatorrea.

Prolapso rectal.

Cirrosis e hipertensión portal.

Pancreatitis.

### Otros

Fallo de crecimiento.

Historia familiar positiva.

Sabor salado en el sudor. Cristales de sal en el cuero cabelludo y frente.

Edema e hipoproteinemia.

Hipocratismo digital.

Azoospermia y ausencia de conductos deferentes.

Alcalosis metabólica.

Luego de realizado el diagnóstico en un paciente, se debe investigar en los hermanos aunque

carezcan de manifestaciones clínicas e independientemente de la edad.

## 3. EL LABORATORIO EN EL DIAGNOSTICO

### Prueba del sudor

La determinación cuantitativa de electrolitos en secreción sudoral continúa siendo la prueba de laboratorio más importante para confirmar o descartar la sospecha clínica de la enfermedad.

Para su correcta realización y resultados válidos, se deben tomar precauciones. Todo el procedimiento debe ser realizado por el mismo profesional, entrenado al efecto; a él le corresponde la responsabilidad de la obtención, análisis de la muestra, el control de calidad y la interpretación bioquímica de los resultados.

Sólo dos métodos cuantitativos para colección del sudor han sido aprobados: el de Gibson y Cooke y el de conductividad que emplea el dispositivo Macroduct.

En ambos, la estimulación de la sudoración se realiza por iontoforesis con pilocarpina.

*Método de Gibson y Cooke:*

Continúa siendo el único aceptado como definitivo. (Ver descripción del procedimiento en el Apéndice, página 218).

El peso mínimo de sudor aceptado es de 75 mg aunque, para mayor confiabilidad, se prefiere extender esa cantidad a 100 mg; por lo general es superada ampliamente sin dificultad; no se deben sumar muestras (pool) de distintas zonas para alcanzar lo requerido.

Se valoran luego las concentraciones de cloruro, sodio o ambos electrolitos. En caso de cuantificar sólo un ión, el de elección es el cloruro ya que permite una mejor diferenciación entre pacientes con FQ e individuos no afectados.

En algunos casos, especialmente en aquellos con prueba de sudor con valores dudosos, la determinación simultánea de sodio y cloro puede ser útil. En pacientes con FQ, ambos electrolitos deberían estar proporcionadamente elevados (con una diferencia no mayor a 15 mEq/l y un cociente cloro/sodio frecuentemente mayor de 1, según el genotipo).

Valores superiores a 160 mmol/l no son fisiológicamente posibles y sugieren error en la recolección.

Valores normales:	inferiores a 40 mmol/l
Valores dudosos:	de 40 a 60 mmol/l
Repetir determinación	
Valores patológicos:	superiores a 60 mmol/l

*Método que emplea el dispositivo descartable Macroduct para la recolección de la muestra y posterior medición de la conductividad:*

Es un método de pesquisa, no selectivo; mide la conductividad eléctrica de los iones del sudor. Para ello, la muestra contenida en el Macroduct se transfiere a un tubo capilar que se inserta a un analizador (Wescor Sweat-Chek) que dará, por lectura directa, los mmol/l correspondientes.

Las medias de los valores de referencia en sujetos normales y en pacientes con FQ son más elevadas que con el método estándar de Gibson y Cooke.

Los pacientes con valores aproximados a 50 mmol/l deben ser derivados a centros de diagnóstico reconocidos para realizar análisis cuantitativo de electrólitos por el método de Gibson y Cooke.

Advertencia: toda otra aparatología de lectura directa, ya sea por conductividad o por el sistema que emplea el electrodo ión específico o selectivo, no es aconsejable ya que la cantidad de sudor obtenida no es cuantificada y no previene los riesgos de evaporación y condensación de la muestra.

**Factores que influyen la concentración de electrólitos en el sudor**

*Causas de error en el diagnóstico por laboratorio*

Las principales fuentes de error que originan resultados falsos positivos o falsos negativos son generalmente debidas a metodología no estandarizada y a errores técnicos (esporádica realización de la prueba, personal inexperto, inadecuada estimulación y toma de muestra, contaminación, evaporación, condensación, transporte, errores en el peso, en la dilución y elución, en el análisis de electrólitos, en los cálculos de los resultados y en la interpretación equivocada de éstos).

- Condiciones que pueden estar asociadas a electrólitos elevados:
  - Fucosidosis
  - Glucogenosis tipo I
  - Mucopolisacaridosis
  - Hipotiroidismo\*
  - Diabetes insípida nefrogénica\*
  - Insuficiencia adrenal\*
  - Hipoparatiroidismo familiar\*
  - Eczema\*
  - Desnutrición\*
  - Displasia ectodérmica
  - Infusión de prostaglandina E 1
  - Anorexia nerviosa\*
  - Disfunción autonómica

Déficit de glucosa 6-fosfatasa  
Síndrome de Mauriac  
Pseudohipoaldosteronismo\*  
Colestasis familiar

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

*Test de sudor falso negativo*

- Errores técnicos.
- Baja tasa de sudoración.
- Algunas mutaciones con cloruros en valores "dudosos":
  - R117H (7T)<sup>b</sup>
  - 3849 + 10 kb C-to-T
  - G561S
  - D1152H
  - A456E

*Se debe repetir la prueba de sudor:*

- siempre que sea positivo
- cuando el resultado es dudoso
- cuando la evolución clínica no es la esperada.

En los pacientes en seguimiento, los hallazgos clínicos, radiográficos y de laboratorio deben ser concordantes con el diagnóstico de FQ.

**Potencial de membrana**

El epitelio respiratorio, incluyendo el nasal, regula la composición del fluido que baña la superficie de la vía aérea, transportando sodio y cloro. Este transporte activo genera una diferencia de potencial eléctrico transepitelial que puede ser medido in vivo. Las anomalías en el transporte iónico en el epitelio respiratorio de pacientes con FQ están asociadas con un patrón característico de diferencia de potencial comparado con el epitelio normal.

La lectura de la medida de dicha diferencia de potencial no debe ser realizada en pacientes con rinitis, con pólipos o que tengan una sonda que pueda erosionar el epitelio nasal.

No se realiza actualmente en Argentina.

**Diagnóstico molecular**

La FQ es una enfermedad autosómica recesiva producida por mutaciones del gen que codifica para una proteína denominada reguladora de conductancia transmembrana de la FQ (CFTR). Esta proteína está presente normalmente en las membranas de diferentes tejidos, regulando el transporte de cloro y sodio a través de las células epiteliales. Desde el descubrimiento del gen se han descrito más de 700 mutaciones que causan FQ, produciendo una reducción cualitativa, cuantitativa o mixta de la función de este canal de cloruros.

La variabilidad de las características clínicas y

del grado de afectación puede explicarse, en parte, por la presencia de diferentes mutaciones en el gen CFTR. Las que determinan una reducción severa en la función del canal (menor al 1% de la actividad normal) conducen a un cuadro clínico severo que incluye insuficiencia pancreática. Aquellas que determinan una actividad del 1 al 4% determinan afectación pulmonar sin compromiso del páncreas. Cuando la actividad del canal es superior al 4,5%, la única manifestación clínica de la enfermedad es la ausencia congénita de conductos deferentes (CBAVD).

Las mutaciones se presentan con frecuencias variables según el origen étnico de la población. La más frecuente es la DF 508 que está presente en aproximadamente el 70% de los alelos FQ a nivel mundial. Un grupo de tan sólo 20 mutaciones se presenta con frecuencias superiores al 1% cada una y el resto de ellas son muy raras.

En nuestro país se observó que DF 508 está presente en el 57% de los cromosomas FQ y que otras 10 mutaciones agregan un 10% más de sensibilidad. El análisis de 11 mutaciones en conjunto permitió identificar los dos alelos mutados en el 57% de los pacientes, una sola mutación se detectó en el 26% de los pacientes y en 17% no pudo identificarse ninguna de estas alteraciones.

La detección de los dos alelos mutados en el gen CFTR confirma el diagnóstico de FQ. La confirmación del diagnóstico de FQ basada en la presencia de dos mutaciones en el gen CFTR es altamente específica pero no muy sensible debido al gran número de alelos posibles. Los paneles disponibles en el comercio para pesquisa de mutación detectan sólo 80-85% de los alelos.

Se debe tratar de realizar siempre luego de tener una prueba del sudor positiva. Si no es posible, se recomienda obtener una muestra de sangre del paciente en una tarjeta de Guthrie o sangre entera (5 cm<sup>3</sup>) en tubo de plástico anticoagulada (EDTA 0,25 M) y congelada a -20°C.

El conocimiento del genotipo es de utilidad en:

- 1) Confirmación del diagnóstico, particularmente en casos dudosos.
- 2) Detección de los portadores asintomáticos y definición genotípica de la familia, para su adecuado asesoramiento genético.
- 3) Predicción de ciertas características fenotípicas, tales como función pancreática.
- 4) Categorización de pacientes.
- 5) Diseño de futuras estrategias terapéuticas

Permite además, el diagnóstico prenatal a través de métodos invasivos (biopsia de vellosidades coriónicas, amniocentesis).

## Pruebas de malabsorción

Son pruebas que sirven para demostrar pérdida de grasas por materia fecal o déficit de quimotripsina en duodeno. Pueden variar desde muy simples hasta muy complejas.

### a) Sugieren malabsorción

- Características de la materia fecal: es de suma importancia y se debe valorar: olor, color, consistencia, cantidad, presencia de grasa y la pérdida de "chorro de aceite".
- Glóbulos de grasa en preparados de materia fecal observados en el microscopio: es un método poco exacto y su valor depende de muchos factores. Puede ser de utilidad como prueba preliminar, pero si es negativo no descarta malabsorción. Puede ser positiva en otras entidades que cursan con pérdida de grasa en materia fecal.
- Esteatócrito ácido: es una prueba semicuantitativa. Mediante ultracentrifugación de materia fecal en un tubo capilar se logra la separación de una capa de partículas de grasa en la porción superior; con un calibre se efectúa la lectura. Es de utilidad por su rapidez y simplicidad. Valores de referencia:  
Normales de 0 a 2%  
Patológicos superiores a 4%.  
Los valores de 2% a 4% requieren determinación cuantitativa de grasas.
- Actividad trípica de la materia fecal: es un método cualitativo que consiste en determinar si la materia fecal erosiona una película radiográfica.

### b) Confirman malabsorción

- Prueba de Van de Kamer: es un método cuantitativo que consiste en la determinación de ácidos grasos en la cantidad total de materia fecal de 3 días de recolección, sin sobrecarga de grasa, pero asegurando una dieta normal para la edad, con un aporte de 35-40% de calorías como lípidos o un equivalente a no menos de 2 g/kg/día de grasas. El porcentaje de absorción de grasa es un índice de mayor confiabilidad que el valor absoluto de excreción pero exige un conocimiento real de la cantidad de lípidos ingerida. Normalmente, la excreción fecal de grasas es menor que el 7% de la ingesta (coeficiente de absorción mayor del 93%). Las muestras deben ser procesadas individualmente. Los valores normales son meno-

res de 2,5 gramos de grasa por día en niños e inferiores a 5 g/día en adultos. Es el método de elección para investigar esteatorrea.

- Quimotripsina en materia fecal: es una prueba colorimétrica, cuantitativa. La ausencia de esta enzima en materia fecal orienta hacia la existencia de insuficiencia pancreática exocrina. Se requiere suspender el tratamiento enzimático cinco días antes de la toma de la muestra.
- Elastasa pancreática en materia fecal: es una proteasa específica sintetizada por las células acinares del páncreas que no se altera durante el tránsito intestinal. A las dos semanas de vida alcanza los valores del adulto. Su concentración en materia fecal es 5 a 6 veces mayor que en el líquido pancreático. La determinación se hace con el método de enzimo-inmunoensayo (ELISA) y no es necesario suspender el tratamiento enzimático. Puede determinarse también en el líquido duodenal.

#### Microbiología del tracto respiratorio

La caracterización de la flora bacteriana del tracto respiratorio es siempre útil, especialmente en pacientes con características atípicas de FQ. La predilección de *Pseudomonas aeruginosa* para colonizar el tracto respiratorio es bien conocida. La persistencia de la cepa mucóide es altamente sugestiva de FQ.

Consideración similar debe hacerse con *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* y *Burkholderia cepacea*.

#### Análisis de semen: espermograma

La azoospermia obstructiva constituye una evidencia fuerte de FQ, por lo cual el análisis de semen puede ser importante para el diagnóstico. Se la encuentra en el 95-99% de los afectados.

A los individuos con azoospermia obstructiva se les asignará el diagnóstico de FQ sólo si hay evidencia de disfunción del CFTR documentada por concentraciones elevadas de cloruros en sudor, demostración in vivo de transporte iónico anormal a través del epitelio nasal o si ha sido posible la determinación de dos mutaciones de FQ.

#### 4. PESQUISA NEONATAL

A través de los años han sido empleadas numerosas pruebas para la pesquisa neonatal en FQ. Muchas de ellas dependen de la presencia de albúmina incompleta en meconio o los niveles de

tripsina catiónica inmunorreactiva (TIR) en suero.

Esta prueba se basa en la observación de que los recién nacidos con FQ tienen concentraciones elevadas de TIR en sangre.

El método de TIR tiene un porcentaje de falsos positivos (0 a 5%) y falsos negativos (0 a 20%). Recientemente, el estudio de las mutaciones ha sido aplicado junto al TIR en las tarjetas de pesquisa de Guthrie, para lograr mayor sensibilidad y especificidad.

La TIR debe ser dosada antes de las 4 semanas de vida.

Si la TIR es positiva requiere una segunda muestra y si ésta es positiva, se debe realizar prueba del sudor para confirmar la presencia de la enfermedad. Si es negativa, no descarta la enfermedad.

La incorporación de la pesquisa neonatal podría ser de utilidad para disminuir el subdiagnóstico de la enfermedad en nuestro país y mejorar su pronóstico.

#### 5. DIAGNOSTICO PRENATAL

Es posible realizarlo a través de una punción abdominal y obteniendo vellosidades coriónicas o líquido amniótico entre las semanas décima y decimosexta.

##### Comunicación a los padres y asesoramiento genético

###### *En etapa de sospecha*

Ante la sospecha clínica de la enfermedad o cuando se ha detectado un RN con prueba de TIR positiva, el médico debe comunicar a los padres o al paciente (cuando se trate de un adolescente o adulto) la necesidad de realizar exámenes complementarios para su confirmación.

###### *Con diagnóstico de certeza*

Con la confirmación del diagnóstico en el centro de atención se asesorará a los padres y al paciente (cuando se trate de un adulto) con información actualizada acerca de las características de la enfermedad, su pronóstico y tratamiento.

Las explicaciones deben ser adecuadas a las posibilidades de comprensión de la familia, insistiendo en que se trata de una mutación frecuente, con una frecuencia de portadores en nuestra población de 1:30.

Se explicará que cuando, por azar o por parentesco entre la pareja (consanguinidad), dos portadores tienen hijos, puede ocurrir que cada uno de ellos transmita su mutación y en ese caso, con los dos genes mutados, el niño resultará afectado. La



probabilidad de que esto ocurra es del 25% en cada embarazo.

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

La importancia de conocer que los hermanos sanos de un niño con FQ pueden ser portadores de la mutación radica en advertir a la familia de la no conveniencia de realizar matrimonios consanguíneos, dado que en ese caso aumentaría la probabilidad de tener hijos afectados. Por ejemplo, si un portador sano se uniera con un primo/a-hermano/a, la probabilidad de tener un hijo afectado es aproximadamente del 6% (1:16) pero si se uniera con alguien sin parentesco dicha probabilidad descendería a 0,8% (1:120).

#### *Detección de portadores sanos*

Con el análisis molecular a los familiares sanos de un afectado se puede identificar a los portadores sanos con alta probabilidad.

Si una persona que conoce su condición de portador sano quisiera conocer más exactamente su riesgo de tener hijos afectados, puede recurrir a los exámenes moleculares para descartar en su pareja la presencia de las mutaciones más frecuentes.

#### *Opciones reproductivas*

Una pareja de portadores sanos de FQ requiere toda la información enunciada previamente para tomar decisiones reproductivas autónomas: evitar el riesgo no teniendo hijos, utilizar la donación de gametas o correr el riesgo. En este último caso, la pareja debe ser informada acerca de la posibilidad de realizar diagnóstico prenatal de la enfermedad.

La información referente a las opciones reproductivas debe respetar los siguientes principios éticos fundamentales del asesoramiento genético:

1. no directividad: respeto por las decisiones autónomas de la pareja sin juzgar las mismas;
2. beneficio exclusivo de la familia sin tener en cuenta aspectos poblacionales o epidemiológicos;
3. confidencialidad y privacidad.

### **III. EVALUACION CLINICA PERIODICA**

Los pacientes y su familia suelen tener dificultades en la percepción de cambios en el estado clínico basal. La FQ es una enfermedad en la que el deterioro del aparato respiratorio es lento pero progresivo e irreversible. Los episodios de infección (exacerbación) suelen ser con cambios mínimos en los síntomas o signos instalados sobre el cuadro clínico basal. Pocas veces dichos cambios son muy importantes y de instalación brusca. La ventaja de los centros especializados en FQ es la posibilidad de contar con datos longitudinales del interrogatorio, el examen físico y el laboratorio, los que permiten la detección de cambios sutiles y la intervención precoz, antes de la progresión de la enfermedad.

Muchas veces estos cambios no son percibidos por el paciente o la familia.

En cada control clínico se deberá realizar un detallado interrogatorio y un examen clínico exhaustivo dirigidos a detectar:

1. Cambios mínimos en los síntomas o signos indicadores de:
  - a) exacerbación pulmonar
  - b) trastornos de malabsorción
  - c) déficit nutricional
2. Alteraciones del área psicosocial.
3. Grado de cumplimiento del tratamiento.

La periodicidad sugerida para estos controles es de una vez por mes en el primer año de vida, luego cada 2 meses y los pacientes mayores de 6 años estables, cada 3 meses.

Los controles deberán ser más frecuentes cuando el paciente

- curse una exacerbación pulmonar
- se halle por debajo del tercer percentilo de la curva peso-edad
- el peso para talla sea inferior al 90%
- si no ha aumentado de peso en los últimos 6 meses
- riesgo psicológico
- condiciones socio-económicas no adecuadas
- no adherencia al tratamiento.

#### **Manifestaciones del aparato respiratorio**

##### *Interrogatorio*

En la evaluación del aparato respiratorio se debe definir si el paciente se encuentra estable o si cursa una exacerbación infecciosa pulmonar (ver definición página 199).

El interrogatorio debe incluir una descripción de la tos (tanto frecuencia como severidad), de las

secreciones bronquiales: cantidad, color, presencia de sangre.

Otros parámetros importantes son:

- evidencia de dolor torácico
- disnea
- exposición a contaminantes.

La tolerancia al ejercicio es un marcador muy útil.

Se deben investigar síntomas que sugieran complicaciones: asma, aspergilosis, neumotórax, hemoptisis.

Evaluar cumplimiento de las terapéuticas, incluyendo la kinesioterapia, su técnica, frecuencia y duración, así como la efectividad de las sesiones.

### Examen físico

En cada consulta se deben documentar: signos vitales en reposo incluyendo frecuencia respiratoria, pulso, presión sanguínea y temperatura. Se debe medir la saturación arterial de oxígeno (SaO<sub>2</sub>) en reposo y, si es necesario, durante el ejercicio. El examen de la vía aérea superior debe incluir la visualización de las narinas, determinar si hay obstrucción nasal, secreciones purulentas o evidencia de pólipos y el aspecto de las mucosas. Rara vez hay sensibilidad en senos, a pesar de sinusitis crónica.

Evaluar diámetro anteroposterior y lateral del tórax, uso de músculos accesorios y retracciones o movimientos asimétricos de la pared torácica. Los hallazgos más comunes en la auscultación: sibilancias, espiración prolongada, disminución del murmullo vesicular y rales. Incluir la búsqueda de cianosis, hipocratismo digital y desnutrición.

Rx de tórax: se indicará cada 6 meses a 1 año o ante la sospecha de una exacerbación infecciosa. Debe ser evaluada con el puntaje de Brasfield (página 221).

Dos exámenes complementarios relevantes en la evaluación respiratoria en el paciente estable son:

- a) El estudio funcional respiratorio (EFR) o espirometría. Debe realizarse en cada consulta en los pacientes mayores de 6 años. Existe una clara asociación entre evolución clínica, sobrevida y el VEF<sub>1</sub> (volumen espiratorio forzado en el primer segundo). El VEF<sub>1</sub> es además un excelente parámetro a tener en cuenta para el diagnóstico de exacerbación y evaluar la eficacia de tratamiento con antibióticos. Para estos procedimientos se recomienda seguir la normativa de la American Thoracic Society.

- b) La evaluación microbiológica de las secreciones bronquiales en busca de agentes patógenos bacterianos. Debería realizarse también en cada consulta. Pese a que el cultivo orofaríngeo muchas veces no coincide con la flora de la vía aérea baja, se considera de utilidad cuando no es posible obtener un cultivo de esputo espontáneo.

## Estado nutricional y manifestaciones del aparato gastrointestinal

### Interrogatorio

La evaluación del estado nutricional debería incluir la historia alimentaria, cambios en el apetito, suplementos alimentarios y conducta alimentaria.

Un recordatorio cuantitativo de tres días es recomendable para:

- a) Pacientes con estado nutricional o de crecimiento subóptimo, definido como peso/talla menor del 90% del ideal, altura igual o menor del tercer percentilo de peso/edad o falta de aumento de peso en 6 meses en pacientes < 18 años.
- b) Evidencia clínica de déficit de vitaminas liposolubles.
- c) Evidencia clínica de insuficiencia pancreática mal controlada.
- d) Cambios en el gasto energético, infecciones pulmonares frecuentes u otras causas de necesidades nutricionales aumentadas.

Interrogar acerca de cambios en síntomas abdominales, tales como náuseas, vómitos, saciedad precoz y dolor. Debe consignarse la localización, frecuencia y síntomas asociados al dolor.

Investigar sangrado digestivo.

Los cambios en las características de las deposiciones pueden ser indicadores de mala digestión y malabsorción.

Medicación y cumplimiento de las indicaciones: enzimas, vitaminas, suplementos, antiácidos, bloqueantes H<sub>2</sub>, agentes proquinéticos y ácido ursodeoxicólico. Dosis y frecuencia.

Examen físico: el examen abdominal, incluyendo ruidos intestinales, tamaño de hígado y bazo, masas palpables, tensión y distensión deben ser registrados en cada consulta.

Evaluar el estado de piel y faneras y búsqueda de indicadores de déficit vitamínico.

### Otros sistemas orgánicos

Síntomas relacionados con diabetes (poliuria, polidipsia y pérdida de peso).

En niños mayores de 10 años interrogar acerca

del sistema reproductor, incluyendo menarca y actividad sexual.

#### Ver hoja de seguimiento en Apéndice (página 220).

Los puntajes de Shwachman y Brasfield (ver página 221) son aceptados universalmente para la categorización del grado de afectación. Se propone la siguiente clasificación, considerando además la oximetría de pulso y la espirometría.

### IV. CLASIFICACION DEL GRADO DE AFECTACION

Los puntajes clínicos permiten cuantificar la severidad de la enfermedad en el paciente individual, evaluar la respuesta al tratamiento y establecer su pronóstico.

Grado de afectación	Clínica o puntaje de Shwachman (ver apéndice)	Radiología de tórax o puntaje de Brasfield (13) (ver apéndice)	Oximetría de pulso	Estudio funcional respiratorio
Leve	75-100	20-25	>94%	CVF > 80% VEF <sub>1</sub> >70%
Moderado	41-74	10-19	90-93%	CVF 60-80% VEF <sub>1</sub> 40-69%
Grave	<40	<9	<89%	CVF <59% VEF <sub>1</sub> <39%

#### Ejemplo caso clínico para determinar grado de afectación

Paciente de 7 años colonizado con *Pseudomonas aeruginosa* en seguimiento desde los 6 meses. Concorre regularmente a la escuela y otras actividades educativas pero se cansa fácilmente con los esfuerzos físicos.

Tos matinal varias veces por semana con secreciones no purulentas.

FR en reposo 22, tiraje leve. Hipocratismo digital 1+. Auscultación: sin ruidos agregados.

Peso y talla percentilo 3. Tono muscular disminuido.

Oximetría de pulso 92%.

Rx tórax: leve atrapamiento aéreo, densidades peribronquiales, bronquiectasias pequeñas predominantes en área paracardíaca y lóbulo superior derecho.

Espirometría: CVF 65%, VEF<sub>1</sub> 48%.

Actividad general 17

Examen físico 15

Nutrición 15

#### Rx tórax

Atrapamiento aéreo 3

Densidades peribronquiales 3

Lesiones quístico nodulares 2

Grandes lesiones 5

Severidad general 3

Brasfield 16

Shwachman-Brasfield 63

Grado de afectación: moderado

#### Area psicosocial

El equipo profesional debe contar con recursos sencillos y accesibles para lograr un abordaje integral del afectado y su familia.

Las estrategias variarán según las características socio-culturales de la familia, del momento de la enfermedad, la edad del paciente y también del grado de afectación.

Identificamos cinco etapas prioritarias para la participación del médico o del equipo.

Muchos de estos aspectos se repiten y merecen tratamiento en las distintas etapas.

**Diagnóstico:** El diagnóstico determina un impacto inicial, donde tanto el paciente como su familia deben adaptarse; aparecen temores y preocupaciones acerca del cuidado del paciente. El entendimiento de las manifestaciones (síntomas y signos) y su tratamiento forman parte de la adaptación a los regímenes terapéuticos. El equipo debe facilitar la comunicación y la expresión de todos estos aspectos.

Deben reiterarse las explicaciones e indicaciones las veces que sea necesario, en diferentes situaciones y convocando a ambos padres. El estado de shock que provoca el diagnóstico muchas veces impide u obstaculiza la comprensión de la información.

Se deben procurar beneficios de cobertura estables y a largo plazo, ya que éste es un aspecto crítico.

Considerar la oportunidad para el asesoramiento genético y una adecuada planificación familiar.

**Seguimiento:** Es un período esencial en el aprendizaje de una conducta de vida que debe concientizarlo sobre la necesidad de adherirse al tratamiento en beneficio no sólo del presente, sino también de su futuro. Incluye el apoyo permanente, estar atentos ante los cambios como incorporación a la escuela, la inserción social.

**Adolescencia:** Etapa conflictiva en sí misma, donde la imagen corporal, la autoestima y la relación con sus padres y pares se torna generalmente problemática. Requiere de un apoyo especial, con

mayor participación y protagonismo (en las decisiones y la conducta) del paciente.

*Joven adulto:* se incorpora la problemática laboral, relación de pareja, sexualidad, planificación familiar.

*Situación terminal:* momento que requiere intensa participación de los miembros del equipo. Se debe priorizar el uso oportuno del tratamiento de confort y la presencia afectiva del médico y del equipo tratante. El propósito es calmar los síntomas propios y ejercer un acompañamiento al paciente y su familia en este proceso crítico.

*En cada una de estas etapas pueden existir:*

Factores que influyen en la enfermedad y el tratamiento, tales como: cambios en la estructura familiar: separaciones, duelos, muerte de un familiar, pérdida del trabajo, dificultades económicas, nacimiento de un hermano, mudanzas, etc.

Además se debe considerar la forma de adaptación a los cambios familiares, el rendimiento escolar y laboral, la participación en actividades acordes a la edad, las dificultades de desarrollo y emocionales y la disponibilidad para la preparación vocacional y para la vida adulta.

#### *Instructivo para el registro de información*

Cuadro de control clínico en HC, área psico-social:

Hoja de seguimiento: página 220.

Debemos hallar descripciones simples ante situaciones complejas:

Accesibilidad: geográfica, económica, cultural, educacional-cognitiva.

Situación familiar: contenida, limitada, conflictiva, de riesgo.

Escolaridad-laboral: inserción, adaptación, exclusión.

Area emocional: se refiere a alguna particularidad que detecte el médico, exceso de miedos, rechazo al tratamiento, fobias, caracteropatías en el paciente o en algún miembro de la familia., etc.

No se propone que el médico deba diagnosticar y tratar estos condicionantes, sino estar "atento" acerca de los mismos.

## **V. DIAGNOSTICO DE EXACERBACION PULMONAR**

La exacerbación respiratoria puede definirse como la presencia de cambios en los síntomas o signos con respecto al estado basal del paciente, como por ejemplo, el incremento de la tos y la secreción mucosa, etc.

No existen criterios uniformes para definir o juzgar la severidad de una exacerbación. Para su diagnóstico se requiere:

1. Presencia de dos de los siguientes síntomas o signos o más:
  - a. Incremento de la tos, frecuencia y duración.
  - b. Secreciones bronquiales: aumento de cantidad, viscosidad, cambios de color, a veces hemoptisis.
  - c. Disminución de la tolerancia al ejercicio, fatiga fácil.
  - d. Astenia.
  - e. Disnea.
  - f. Fiebre.
  - g. Taquicardia en ausencia de fiebre.
  - h. Incremento de la frecuencia respiratoria.
  - i. Uso de músculos accesorios, tiraje.
  - j. Anorexia.
  - k. Pérdida de peso.
  - l. Malestar general.
  - m. 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 VEF<sub>1</sub> mayor del 10% respecto de los valores anteriores.

## **VI. EXAMENES COMPLEMENTARIOS**

*En pacientes estables, en cada control:*

- Oximetría de pulso.
- Bacteriología de secreciones bronquiales.
- Espirometría en mayores de 6 años.

*Cada 6 meses a 1 año:*

Hemograma-eritrosedimentación o proteína C reactiva.

Glucemia basal.

Función hepática: bilirrubina, fosfatasa alcalina, transaminasas, tiempo y concentración de protrombina.

Función renal: análisis de orina, uremia, creatinina sérica.

Rx tórax: frente y perfil.

*Según necesidad:*

Gases en sangre.

Electrolitos en sangre.

Magnesio.

Proteinograma.  
 Hemoglobina glicosidada.  
 Electrocardiograma y ecocardiograma.  
 Ecografía abdominal.  
 Ca, P y fosfatasa alcalina.  
 Inmunoglobulinas A,G,M.  
 Densitometría ósea.  
 Parasitológico de materia fecal.  
 Dosaje de vitaminas en plasma.  
 Búsqueda en secreciones bronquiales de hongos y micobacterias atípicas.  
 Audiometría en pacientes que requieren aminoglucósidos con alta frecuencia.  
 PPD.  
 Pletismografía.  
 Tomografía computada de alta resolución: excepcionalmente es necesaria.  
 Tomografía computada de senos paranasales.  
 Se debe informar de la posibilidad de realizar el análisis de las mutaciones más frecuentes.  
 En los pacientes que requieren la administración crónica de varios medicamentos, deben investigarse efectos adversos y toxicidad a largo plazo:  
 Aminoglucósidos: ototoxicidad y nefrotoxicidad.  
 Prednisona: metabolismo glucosa anormal, cataratas y alteraciones del crecimiento.  
 TMS y cloranfenicol: depresión médula ósea.  
 Ibuprofeno altas dosis: creatinina, urea.

## VII. TRATAMIENTO

### Objetivos del tratamiento

- Prevención y tratamiento de la enfermedad respiratoria.
- Prevención y tratamiento del déficit nutricional.
- Prevención y tratamiento de otras manifestaciones o complicaciones.
- Cuidado de la salud mental.

### 1. INTRODUCCION

Se debe asegurar la atención médica para los cuidados primarios de la salud, con un médico pediatra, en el caso de un niño o adolescente o un clínico internista, en el caso de un paciente adulto. Estos profesionales deberán tener comunicación fluida y frecuente con el centro de FQ, en el que se confeccionarán las indicaciones que se consideren necesarias.

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

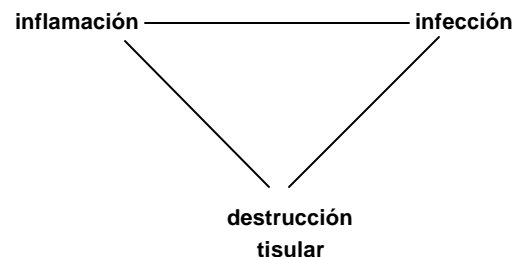
marcador principal del pronóstico de la enfermedad.

Para ello es necesario:

- 1) Cumplir con los controles periódicos (ver página 196).
- 2) Lograr el reconocimiento y tratamiento precoz de las exacerbaciones (ver pág. 199).
- 3) Mantener una nutrición adecuada.
- 4) Desarrollar mecanismos de adaptación.
- 5) Establecer hábitos de salud positivos: deportes, actividades, escolaridad, control ambiental, etc.
- 6) Obtener adecuada adherencia al tratamiento, especialmente a la kinesioterapia del aparato respiratorio.
- 7) Crear percepción de futuro.

### Tratamiento de la afectación del aparato respiratorio

El grado de afectación del aparato respiratorio está determinado por las infecciones recurrentes, que son precedidas por la inflamación pulmonar que existe ya en el recién nacido con FQ. Una vez instalada la infección, se produce un proceso de retroalimentación:



### Pilares del tratamiento respiratorio

1. Medidas de prevención.
2. Aerosolterapia.
3. Kinesiología respiratoria diaria.
4. Antiinflamatorios.
5. Antibióticos en las exacerbaciones pulmonares.
6. Tratamiento de las complicaciones.

### 2. MEDIDAS DE PREVENCIÓN

Pese a que los pacientes con FQ no son más susceptibles a las infecciones que los niños normales de igual edad, son importantes las medidas preventivas.

- Administrar todas las inmunizaciones: plan

de vacunación habitual más antigripal cada año, antihaemophilus, antihepatitis A y B.

- Evitar la infección cruzada (salas de espera, internaciones, etc.).
- Control ambiental.
- Educación del paciente y su familia.

### 3. AEROSOLTERAPIA

Esta modalidad de tratamiento se emplea como vehículo de diferentes medicaciones del tracto respiratorio inferior, para aliviar la obstrucción bronquial, ayudar a la depuración mucociliar y prevenir infecciones. La administración inhalatoria de medicaciones se realiza mediante el uso de una ampolla nebulizadora "tipo jet" de micropartícula, descartable (Pari, De Vilbiss, etc.), de uso personal, que debe ser higienizada diariamente y se aconseja su cambio cada 2-4 semanas (aun si funciona adecuadamente). La pipeta se complementa con un propelente de aire, generalmente un compresor (de 1/4 a 1/2 HP). Son preferibles los motores a diafragma en vez de a pistón, ya que estos últimos suelen recalentar y no son asépticos. El filtro del compresor debe limpiarse mensualmente y cambiarse de acuerdo a indicaciones del fabricante.

#### Aerosolterapia con antibióticos

Los antibióticos nebulizados pueden ser indicados en las exacerbaciones o como preventivos de éstas. No se absorben por el epitelio y las mucosas, evitando sobredosis y efectos colaterales. La frecuencia deberá ser de dos veces por día y las dosis dependerán en parte de la tolerancia (altas concentraciones pueden producir ardor en faringe).

En casos particulares pueden utilizarse preparados comerciales para uso IM o EV en nebulización, según solubilidad, disponibilidad, tolerancia, sensibilidad y costo, por ejemplo: ceftazidima, ticarcilina, azlocilina, etc.

<b>Aerosolterapia con antibióticos</b>				
Antibiótico	Dosis	Solo/Asoc.	Vía	Duración
Tobramicina	300 mg	Diluyente 5 ml c/300 mg	neb. tipo jet	5-10 minutos
Colistín	50 mg	Diluida en SF 2-4 ml s/ flujo de aire	neb. tipo jet	5-10 minutos
Sulfato de amikacina	250-500 mg	Solo	neb. tipo jet	5-10 minutos
Gentamicina	80	Solo	neb. tipo jet	5-10 minutos

#### Secuencia recomendada

1. Nebulización con solución salina y broncodilatador (si es necesario).
2. Kinesioterapia.
3. Antibiótico aerosolizado.

#### Broncodilatadores y otras medicaciones en aerosol

Más de un 35% de los pacientes con FQ tienen hiperreactividad bronquial que, en general, es mayor cuando más leve es el grado de afectación. Los broncodilatadores (por ejemplo salbutamol) deberían indicarse antes de la kinesioterapia, el ejercicio y a demanda, nebulizados con pipeta tipo jet o aerosol presurizado con espaciador (aerocámara). Siempre que sea posible, es importante documentar la respuesta mediante espirometría (pre y posaerosol).

#### Soluciones salinas

Se utilizan en concentraciones de 0,9-3%. La alta osmolaridad puede causar broncoconstricción reactiva e irritación peribucal.

#### Inhaladores de dosis medida (MDI)

Es el método de elección para la administración de broncodilatadores (salbutamol, salmeterol, etc.) y corticoides tópicos (beclometasona, budesonida, fluticasona, etc.) especialmente con espaciadores o aerocámaras.

#### DNAsa (*Dornasa pancreática-enzima recombinante humana*)

Reduce la viscosidad de las secreciones bronquiales al degradar el ADN de los neutrófilos.

Indicaciones: pacientes mayores de 5-6 años con CVF > 40%. A los 3 meses deberá evaluarse la respuesta clínica y funcional y decidir si se debe continuar o no. Efectos adversos: puede producir faringo/laringitis (ronquera) dosis dependiente, en general transitoria y sin que sea necesaria la suspensión de la droga. Sus beneficios se han probado mediante el uso continuo, ya que los beneficios sobre la función pulmonar desaparecen a los pocos días de su interrupción. Dosis: 2,5 mg (2 ml) 1 vez por día.

### 4. KINESIOTERAPIA DEL APARATO RESPIRATORIO

#### Introducción

El tratamiento kinésico es uno de los pilares del tratamiento. Debe ser iniciado inmediatamente de confirmado el diagnóstico. Todo centro de atención a pacientes con FQ debe contar con profesio-

nales idóneos entrenados en kinesioterapia respiratoria.

Recientemente se han desarrollado nuevos métodos que ofrecen una amplia gama de elección y cuya eficacia ha sido comprobada.

La técnica dependerá de la edad, de la distensibilidad y la adherencia del paciente y la familia. Si bien la frecuencia depende del grado de afectación, en general debería ser de dos veces por día e intensificarse durante las exacerbaciones.

En todos los pacientes, el equipo profesional discutirá las estrategias individuales periódicamente.

#### a. Técnicas y métodos que aumentan la depuración mucociliar:

- Kinesioterapia convencional.
- Ciclo activo de la respiración.
- Drenaje autogénico.
- Dispositivos mecánicos de presión positiva espiratoria: PEP mask, Flutter VRP<sup>1</sup>, System PEP Pari, System Flutter Pari.
- Dispositivo eléctrico Thairapy System o chaleco vibrador.

#### b. Ejercicios físicos y deportes.

##### • Kinesioterapia convencional

Esta terapéutica consiste en maniobras de percusión, vibración, drenaje postural, tos asistida y en determinadas condiciones, puede utilizarse aspiración nasofaríngea.

##### • Técnicas de ciclo activo de la respiración

Es un método activo en el que el paciente moviliza las secreciones bronquiales respirando a volúmenes pulmonares variables (volumen corriente, volumen de reserva inspiratoria y volumen de reserva espiratoria). Consta de tres componentes:

- Control respiratorio.
- Ejercicios de expansión torácica.
- Técnica de espiración forzada (HUFF).

##### *Control respiratorio:*

Consiste en la repetición de respiraciones suaves a volumen corriente. Es usado antes y después de las partes más activas del ciclo (expansión torácica y técnica de espiración forzada). Busca la relajación del paciente y evitar la fatiga.

##### *Ejercicios de expansión torácica:*

Son ejercicios de respiración profunda que enfatizan la inspiración, mientras que la espiración es suave y sin esfuerzo. Puede ser complementada con maniobras de vibración torácica o golpeteo.

##### *Técnica de espiración forzada:*

Consiste en una o dos espiraciones profundas, seguidas de una inspiración también profunda, lográndose una tos efectiva y movilización de secreciones.

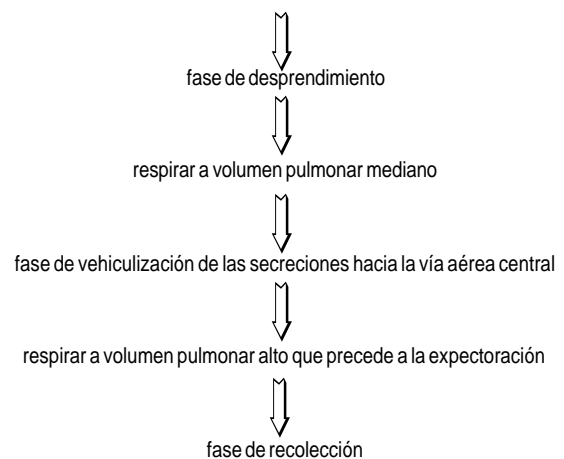
Este método puede realizarse en cualquier posición de drenaje y a partir de los 3 años.

##### • Drenaje autogénico

Es un método basado en el principio fisiológico de que el flujo espiratorio es la fuerza activa que moviliza las secreciones de la vía aérea. Consiste en respirar a volúmenes pulmonares variables: alto, medio y bajo.

---

Respirar a volumen pulmonar bajo conteniendo el aire 2 a 3 segundos



Le permite al paciente independizarse y puede ser indicado en general a partir de los 6 años de edad, cuando comprenda el método y asuma la responsabilidad de utilizarlo.

##### • Dispositivos mecánicos

###### *PEP mask*

Consiste en una máscara con dos válvulas, una inspiratoria y otra espiratoria que ofrecen resistencias espiratorias variables. El nivel de PEP se monitoriza con un manómetro. La frecuencia y duración se adaptará a las necesidades de cada paciente.

###### *Flutter*

Es un dispositivo pequeño con el que se genera presión positiva oscilatoria en la vía aérea.

Se recomiendan sesiones de 10 a 15 minutos, tres veces por día.

##### • Dispositivo eléctrico

El chaleco vibrador (*Thairapy system*) es un equipo costoso con el que se logra la movilización

de las secreciones mediante la compresión externa del tórax con ondas de alta frecuencia.

### b. Ejercicios físicos y deporte

Su indicación será tan precoz como sea posible. Los ejercicios físicos se realizarán en forma lúdica en una primera instancia y, posteriormente, como deportes aeróbicos con el objetivo de lograr movilidad torácica, armonizar la postura, adquisición del esquema corporal, mejorar la calidad de vida y la integración al medio.

El equipo profesional evaluará las indicaciones y contraindicaciones en cada paciente, así como los exámenes complementarios que se requieran.

## 5. ANTIINFLAMATORIOS

Los antiinflamatorios tópicos y sistémicos pueden estar indicados en pacientes con FQ. Los corticoides sistémicos (prednisona) deben ser administrados en exacerbaciones severas y por períodos breves. Su uso prolongado ha demostrado importantes efectos colaterales. Sin embargo, una excepción son los lactantes con bronquiolitis grave, en los que se mejora significativamente el pronóstico si son indicados por períodos prolongados (meses).

Los corticoides tópicos, a igual que el cromoglicato de sodio, pueden ser indicados en aquellos pacientes con importante hiperreactividad de la vía aérea.

Los antiinflamatorios no esteroideos por vía oral también han demostrado algunos beneficios y, en la actualidad, se está evaluando el efecto prolongado de algunas de estas drogas (ibuprofeno, piroxican, etc).

Dosis ibuprofeno 100-200 mg/día.

Piroxican 5-30 mg/día.

## 6. ANTIBIOTICOS

Las bacterias que suelen infectar la vía aérea inferior en pacientes con FQ son: *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *H. influenzae*, *Burkholderia cepacia* y *Stenotrophomonas maltophilia*. Otros patógenos que pueden producir exacerbaciones agudas son: virus sincicial respiratorio, adenovirus, virus influenza, micoplasma, clamidias, *Legionella*, micobacterias y hongos.

Ante una exacerbación respiratoria, se indicarán antibióticos específicos según la bacteriología del momento y se intensificará la kinesioterapia respiratoria. Si la exacerbación es severa o si los anteriores esquemas terapéuticos no dieron resultado, el tratamiento se indicará por vía endovenosa, hasta que los síntomas agudos se hayan resuelto. En la práctica, los tratamientos EV duran usualmente 14-21 días pero podrán ser más prolongados en pacientes con enfermedad severa. Antes de suspenderlo debería demostrarse un retorno a su nivel basal en la evaluación clínica y funcional.

Es conveniente tomar las siguientes medidas generales:

- Aislamiento de pacientes con *Burkholderia cepacia* y con *Staphylococcus aureus* metilicilino resistente (SAMR), ya que es frecuente la infección cruzada.
- Evitar compartir utensilios de uso personal (nebulizadores, vasos).
- Evitar el contacto directo con secreciones.
- Indicar el uso de barbijo en salas de espera y en el hospital en pacientes colonizados con gérmenes multirresistentes.
- Evitar, siempre que sea posible, el contacto entre pacientes colonizados con *P. aeruginosa* con los que no lo están.

### Ejercicios físicos y deporte: Programa recomendado

Técnica	Independencia	Edad			Exacerbación severa	Tiempo necesario	Contraindicaciones
		<3	>3	>12			
Convencional	no	sí	sí	sí	sí	según necesidad	Obstrucción bronquial
Ciclo activo de la respiración	sí	no	sí	sí	Según respuesta	Según edad y estado clínico 10-20'	no
Drenaje autogénico	sí	no	no	sí	no	Según edad y estado clínico	no
Dispositivos mecánicos	sí	no	sí/no	sí	sí	15-30'	Puede desencadenar obstrucción bronquial
Dispositivo eléctrico	sí	no	sí	sí	no	20'	no
Ejercicios físicos	sí	no	sí	sí	no	20-45'	Requiere B <sub>2</sub>



- Lavado de manos obligatorio para pacientes, familiares y personal de la salud.
- No es recomendable internar dos pacientes con FQ en la misma habitación.

Los antibióticos han mejorado la supervivencia de los pacientes con FQ, aunque su rol es limitado; su utilización irracional es perjudicial. Deben asociarse siempre a una vigorosa kinesioterapia respiratoria que asegure la depuración de la vía aérea.

En general, se acepta el siguiente esquema antimicrobiano inicial (hasta conocer bacteriología):

En pacientes menores de dos años se indicará una cefalosporina de 1ª generación.

En pacientes mayores de dos años se indicará ceftazidima + aminoglucósido.

Se solicitarán cultivos idóneos que informen la sensibilidad de todos los antibióticos posibles, aunque no siempre las pruebas de sensibilidad *in vitro* reflejan la respuesta del paciente *in vivo*. En casos excepcionales puede ser necesaria la obtención de secreciones bronquiales por broncoscopia.

Los antibióticos no deben ser mezclados en la misma vía de perfusión para evitar su inactivación. En caso de ser necesaria la utilización de la misma guía, ésta debe ser "lavada" con 30 ml de solución de dextrosa al 5%. Deben ser diluidos en soluciones isotónicas. Es importante que la administración endovenosa sea intermitente, para no interferir con la actividad normal y aumentar así las posibilidades de movilización de las secreciones. Deben ser indicados en la dosis máxima permitida pues no alcanzan buena concentración en las secreciones bronquiales.

Durante los tratamientos por vía endovenosa, debe considerarse la profilaxis para *Candida* (nistatina oral suspensión 500.000 UI dos veces por día).

Siempre que sea posible deberá dosarse el nivel de antibióticos en plasma.

En la elección del tratamiento con antibióticos se debe considerar:

1. Las drogas deben tener alta probabilidad de eficacia.
2. Cuando se requiere más de un antibiótico, elegir aquéllos con diferente toxicidad.
3. Con bacterias gramnegativas es necesario indicar dos antibióticos. Con el *S. aureus*, en general, es suficiente una droga.
4. Siempre que sea posible elegir antibióticos de tolerancia probada para el paciente.
5. Dosar niveles séricos de antibióticos cuando sea posible.
6. Con igual eficacia y toxicidad elegir la droga de menor costo.

### *Staphylococcus aureus*

Cuando se lo halle en el tracto respiratorio deberá tenderse a su erradicación. En los primeros años de la vida es el patógeno predominante; a través de este invasor primario, la *P. aeruginosa* ve facilitada su entrada y posterior colonización. Ambos pueden coexistir, aunque el desarrollo abundante de esta última suele inhibir el crecimiento del *S. aureus*. Actualmente, se nota un incremento del SAMR.

Cada paciente debe ser considerado individualmente para el tratamiento de las exacerbaciones por *S. aureus*. Deberá tenderse a un uso racional de los antibióticos y por períodos de tiempo limitados. Pueden utilizarse varios antibióticos (ver Cuadro de *S. aureus*), aunque la elección debiera depender preferentemente del antibiograma.

### *Pseudomonas aeruginosa*

Produce la infección pulmonar crónica más severa y se asocia a un deterioro progresivo de la función respiratoria. Los convivientes suelen ser portadores sanos de las mismas cepas.

Su aparición por primera vez en las secreciones bronquiales es indicación de antibioticoterapia aunque no se encuentren indicadores de exacerbación. En general, se indicará una quinolona por vía oral y colistina nebulizada.

Si no es posible erradicarla, a los tres meses se deberá considerar al paciente colonizado.

En la mayoría de los pacientes, la infección es iniciada por cepas nomucoides y la transición a la variante mucóide se relaciona con el incremento de anticuerpos antipseudomonas. La producción de alginatos –exclusiva de la FQ– genera la presencia de formas mucóides de *P. aeruginosa*. Con la evolución, la mayoría será de este tipo. Suelen desaparecer en períodos postratamiento, aunque habitualmente reaparecen luego. Los antibióticos betalactámicos pueden producir incremento de la actividad betalactamasa y determinar su inactivación *in vivo* (mecanismo de resistencia) (Ver Cuadro de *P. aeruginosa*).

### *Burkholderia cepacia* (ex *Pseudomonas cepacia*)

En general se asocia a un mayor y rápido deterioro de la función respiratoria, especialmente en adolescentes y adultos. Su incidencia es baja en Latinoamérica, tal vez por la corta edad de los afectados. Una vez aislada, debería indicarse tratamiento con antibióticos en aerosol o endovenosos, según antibiograma. A menudo es resistente a todos los antibióticos y fácilmente transmisible entre los contactos.

Cuando una *Pseudomonas* muestra resistencia a la colistina, debe investigarse *B. cepacia*.

#### *Haemophilus influenzae*

Puede producir colonización crónica y deterioro significativo de la función pulmonar. Es la bacteria más difícil de cultivar, tanto por sus altos requerimientos nutritivos como por la presencia de *P. aeruginosa*. Se debe sospechar cuando en el examen microscópico se observen diplococos gramnegativos, aunque luego no desarrollen en el cultivo habitual (Ver Cuadro de *H. influenzae*).

#### *Candida albicans*

Esta colonización no es frecuente aunque puede ser cultivada en forma aislada y de escasa significación. Raramente puede ocurrir neumonía candidiásica.

#### *Aspergilosis broncopulmonar (ABP)*

Su incidencia varía entre el 0,6 y el 11%. Su

detección precoz depende de una alta sospecha clínica y de la búsqueda sistemática, siendo el más común el *A. fumigatum*. Se investigará ante la presencia de:

- Sibilancias, fiebre, malestar, secreciones bronquiales espesas y oscuras, hemoptisis.
- Rx tórax: infiltrados pulmonares >1 cm de diámetro y colapso segmentario.
- IgE elevada.
- IgE específica, anti-*Aspergillus* (RAST) elevadas (10-100 veces más).
- Eosinofilia.
- Prueba cutánea >3 mm.
- *Aspergillus fumigatus* cultivado en secreciones.

Tratamiento: en la ABP alérgica: corticoides; en la ABP sistémica: el rol de los antifúngicos es incierto, pero en casos severos o recurrentes se puede emplear itraconazol 100-200 mg/día (si la función hepática es normal) y/o anfotericina endovenosa o nebulizada 5 mg (2 veces por día),

#### Tratamiento para el *S. aureus*<sup>1</sup>

Antibiótico	Dosis mg/kg/día	Vía y frecuencia	Efectos colaterales
Dicloxacilina <sup>2</sup>	25	Oral c/ 6 hs	Náuseas, vómitos, diarrea y alergias.
Eritromicina	50	Oral c/ 6-8 hs	Náuseas, vómitos, diarrea y alergias. Hipoacusia reversible. Rara vez hepatitis colestásica transitoria, más común con el estolato.
Cefalexina	100	Oral c/ 6-8 hs	Alergias transitorias. Náuseas y vómitos.
Clindamicina +	30-40	Oral c/ 6-8 hs	Náuseas, vómitos, diarrea, colitis pseudomembranosa por supresión de la flora normal ( <i>C. difficile</i> ). Leucopenia, eosinofilia. Anafilaxia.
Rifampicina <sup>3</sup>	20	Oral c/ 12-24 hs	Rara vez efectos gastrointestinales, hematológicos. Hepatitis colestática. Coloración naranja de orina y lágrimas.
Lincomicina	60	Oral c/ 8 hs	Náuseas, vómitos, diarrea y alergias, colitis pseudomembranosa por supresión de la flora normal ( <i>C. difficile</i> ). Anafilaxia.
Cloranfenicol	50-100	Oral c/ 6 hs	Anemia aplásica no relacionada a la dosis. En RN síndrome gris. Neuritis óptica y periférica con el uso prolongado.
Clindamicina	30-40	Oral c/ 6-8 hs	Náuseas, vómitos, diarrea, colitis pseudomembranosa por supresión de la flora normal ( <i>C. difficile</i> ). Anafilaxia.
Teicoplanina <sup>2</sup>	10-15	EV o IM c/ 24 hs	Dolor local, fiebre, vómitos, neutropenia. Disminuir dosis en daño renal.
Vancomicina <sup>4</sup>	40	Infusión de 60 minutos, c/ 8-12 hs	Flebitis con infusiones rápidas. Síndrome del "cuello rojo". Hipotensión. Fiebre y erupción. Neutropenia. Puede producir ototoxicidad o nefrotoxicidad.

<sup>1</sup>: Se sugiere el orden descripto.

<sup>2</sup>: No disponible en Argentina.

<sup>3</sup>: La rifampicina debe asociarse a eritromicina o clindamicina.

<sup>4</sup>: Debe usarse sólo en pacientes con *S. aureus* meticilino resistente.

según la gravedad y tipo de ABP.

El aislamiento de *A. fumigatum* sin manifestaciones clínicas no requiere tratamiento.

Mycobacterias atípicas: Debe investigarse su presencia en pacientes con afectación moderada o grave y los pacientes colonizados deben ser monitoreados regularmente ante la posibilidad de que desarrollen enfermedad activa.

Rol de otras infecciones: Las específicas propias de la infancia (varicela, rubéola, escarlatina, etc.) ocurren con menos frecuencia, tal vez por el alto nivel de anticuerpos de estos pacientes. La disminución de la incidencia de sarampión y coqueluche por los planes de vacunación ha disminuido sensiblemente la aparición de complicaciones pulmonares en pacientes con FQ.

Otras infecciones respiratorias más inespecíficas (adenovirus, sincicial respiratorio –VSR–, influenza, etc.) revisten la mayor importancia y suelen predisponer a la infección bacteriana o aun actuar sinérgicamente con la colonización crónica.

En el caso del VSR, deberá indicarse rivabirina

siempre que sea posible. La administración de anticuerpos monoclonales podría ser de valor en la prevención.

## 7. TRATAMIENTO ENDOVENOSO DOMICILIARIO

Dado el alto costo para el paciente, la familia y el sistema de salud (público o privado), en los últimos años ha surgido la necesidad de “internación domiciliaria”, estrategia terapéutica cada vez más difundida por ser segura, efectiva y potencialmente menos costosa que un tratamiento similar instituido en el hospital.

### Condiciones

Los candidatos a recibir esta forma de tratamiento deberán reunir las siguientes características:

- Motivación y estabilidad familiar. Buena adherencia al tratamiento.
- Acceso endovenoso aceptable.
- Adecuada respuesta clínica a tratamientos

<b>Tratamiento para la P. aeruginosa<sup>1</sup></b>			
<b>Antibiótico</b>	<b>Dosis mg/kg/día</b>	<b>Vía y frecuencia</b>	<b>Efectos colaterales</b>
Tobramicina	10	EV, IM c/ 8 hs	Ototoxicidad y nefrotoxicidad. Rara vez exantema y reacciones febriles.
Ceftazidime + Amikacina	150-300  15-30	EV, IM c/ 6-8 hs EV, IM c/ 8-12 hs	Eritemas cutáneos fugaces. Colitis pseudomembranosa. Trastornos gastrointestinales. Ototoxicidad y nefrotoxicidad. Bloqueo neuromuscular.
Imipenem Cilastatina	50-100	EV, IM c/ 6-8 hs	Similar a otros betalactámicos. Reacciones neurológicas como convulsiones o alucinaciones, con mayor riesgo en niños, RN o afecciones del SNC. Flebitis. Eosinofilia. Hepatotóxico.
Meropenem	60-120	EV, IM c/ 6-8 hs	Similar a imipenem. Ventaja: menor resistencia bacteriana e incidencia de convulsiones.
Ticarcilina + Amikacina	300-400	EV c/ 6-8 hs	Eritemas cutáneos fugaces. Alteración de la agregación plaquetaria.
Carbenicilina + Amikacina	500	EV c/ 6 hs	Reacciones alérgicas.
Piperacilina	200-300	EV c/ 6 hs	Fiebre y reacciones alérgicas (erupción, prurito). Flebitis, leucopenia.
Cefoperaxona	100-200	EV c/ 8-12 hs	Reacciones alérgicas. Diarrea. Hipoprotrombinemia.
Ciprofloxacina	20-30	Oral y EV c/ 12 hs	Intolerancia gastrointestinal. Cefalea. Artralgia. Erupción.
Aztreonam	150	IM, EV c/ 6-8 hs	Eosinofilia. Flebitis. Erupción. Aumento de transaminasas.

<sup>1</sup>: Se sugiere el orden descripto.

- EV previos.
- Ausencia de reacciones alérgicas agudas a drogas.
- Disponer de apoyo de enfermería y médico de cabecera en el área domiciliaria.
- Instalaciones apropiadas (electricidad, agua corriente, sanitarios, refrigeración, etc.).

#### Beneficios

- Evita la ruptura familiar.
- El autocuidado permite adquirir una actitud más activa, reforzando la confianza en sí mismo.
- Evita la deserción de la escuela y actividades habituales.
- Evita el riesgo de infección cruzada.
- Ahorro económico respecto de la internación hospitalaria, siempre que la obra social cubra los gastos.

#### Dificultades

- Algunas obras sociales no reconocen esta modalidad de tratamiento.
- Evaluar el grado de cumplimiento de la

kinesioterapia.

- El agotamiento psicofísico de la familia.
- Falta de organizaciones estatales y privadas preparadas para la atención domiciliaria.

La medicación EV puede implementarse por los métodos habituales: agujas tipo butterfly, catéteres cortos tipo Abbocath, etc. Una buena alternativa – al menos en los primeros tratamientos – es planear una estrategia domiciliaria en un paciente hospitalizado. Esta debe iniciarse precozmente en la internación para preparar adecuadamente al paciente y los padres y proveer los insumos necesarios.

La elección del acceso venoso dependerá de: edad del paciente, experiencias previas y expectativa de duración del tratamiento.

Un aporte interesante ha sido el uso de catéteres largos de inserción periférica. Esta modalidad ha disminuido la complejidad de la colocación de los catéteres centrales. Aconsejamos silastic (20 cm de largo con un calibre adecuado a la edad). Ventajas: no restringen la movilidad, permanecen colocados todo el tratamiento, permiten realizar kinesioterapia respiratoria enérgica sin temores, no requieren cirugía para su colocación, son eco-

#### Tratamiento para *H. influenzae*<sup>1</sup>

Antibiótico	Dosis mg/kg/día	Vía y frecuencia	Efectos colaterales
Amoxicilina con clavulanato <sup>2</sup>	40-50	Oral, EV c/ 8 hs	Candidiasis oral, en zona del pañal. Exantemas morbiliformes, pápulas. Trastornos gastrointestinales. Colitis pseudomembranosa.
Ampicilina	100	Oral, EV c/ 6 hs	Candidiasis oral, en zona del pañal. Vómitos. Diarrea. Glositis. Exantemas morbiliformes.
Eritromicina	50	Oral c/ 6-8 hs	Náuseas, vómitos, diarrea y alergias. Disminución de la audición o hipoacusia reversible. Hepatitis colestásica transitoria, más común con el estolato.
Rifampicina + Eritromicina	20 50	Oral c/ 12-24 hs Oral c/ 6-8 hs	Náuseas, vómitos, diarrea y alergias, colitis pseudomembranosa por supresión de la flora normal ( <i>C. difficile</i> ). Anafilaxia. Idem.
Trimetoprima Sulfametoxazol	10 de TMP	Oral c/ 12 hs	Exantema alérgico y fiebre. Síndrome de Stevens Johnson. Neutropenia y anemia. Plaquetopenia. Trastornos gastrointestinales.
Cefotaxima	150-200	EV c/ 6 hs	Eritemas cutáneos fugaces. Colitis pseudomembranosa. Neutropenia y anemia hemolítica.
Ceftriaxona	50-80	EV, IM c/ 12 hs	Diarrea. Barro biliar. Urticaria. Leucopenia y trombocitopenia.
Cloranfenicol	50-100	Oral c/ 6 hs	Anemia aplásica no relacionada a la dosis. En RN, síndrome gris. Neuritis óptica y periférica con el uso prolongado.
Cefaclor	40-60	Oral c/ 8-12 hs	Erupción. Cefalea. Vómitos. Neutropenia y nefrotoxicidad.

<sup>1</sup>: Se sugiere el orden descripto.

<sup>2</sup>: Cuando el *H. influenzae* es betalactamasa positivo.

nómicos y –bien colocados y cuidados– permiten que la vena pueda reusarse.

En el hogar es recomendable evaluar regularmente las técnicas de administración y las posibles complicaciones de las drogas, como así también la respuesta del paciente a la terapéutica y el impacto emocional y social de ésta.

## VIII. TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES

### 1. INSUFICIENCIA RESPIRATORIA

Cuando exista insuficiencia respiratoria se deberá:

- Intensificar el régimen de tratamiento de la enfermedad pulmonar (kinesioterapia, antibióticos endovenosos).
- Usar dosis mayores de antibióticos anti-pseudomónicos 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 (ver capítulo respectivo) que puedan ser causa del deterioro de la función respiratoria.
- Administrar oxígeno en la concentración adecuada para lograr una  $PO_2$  mayor de 60 mmHg, evitando siempre la supresión del estímulo que determina la hipoxemia.
- Evaluar la posible existencia de hipoxemia nocturna en pacientes con oximetría menor de 92% diurna o en presencia de hipertensión pulmonar o insuficiencia cardíaca derecha.

### 2. OXIGENOTERAPIA

La terapéutica con oxígeno ( $O_2$ ) mejora la calidad de vida y previene la progresión de la hipertensión pulmonar y cor pulmonale. Como la oxigenoterapia se usaba tradicionalmente en las etapas finales de la enfermedad (insuficiencia respiratoria), los pacientes y sus familias pueden percibir su uso como un signo de mal pronóstico. El impacto psicosocial de este hecho no debería subestimarse, debiendo explicarse la importancia del  $O_2$  como “una medicación más” dentro del tratamiento.

La oxigenoterapia está indicada en:

- Saturación <90%.
- $PaO_2$  <60 mmHg.
- Caída de la saturación durante el ejercicio, la alimentación, la kinesioterapia, el sueño (documentada).

- Hipertensión pulmonar.
- Corazón pulmonar crónico.

#### *Administración de oxígeno*

Existen tres sistemas disponibles para la administración de oxígeno suplementario:

- Concentradores: usados principalmente para oxigenoterapia continua de bajo flujo. Requieren energía eléctrica para su funcionamiento. Máximos flujos que alcanzan: 5 litros por minuto.
- Oxígeno líquido: disponible en varios tamaños, incluso en unidades portátiles (“mochilas”). Es más seguro que el oxígeno en tubos porque las presiones son más bajas. Permite flujos más altos y concentraciones de 100%. Son costosos y requieren monitoreo por parte del usuario para prevenir el vaciamiento de la unidad madre.
- Tubos de oxígeno: ofrecen los flujos más altos. Se pueden disponer como unidades portátiles o fijas. Son caros (a largo plazo) y de difícil manejo en el hogar por su volumen y peso.

#### *Dispositivos de administración*

Puede realizarse a través de cánula nasal, máscaras o catéteres transtraqueales. La selección se basará en las preferencias del paciente, necesidades de flujo de oxígeno y el desarrollo de efectos adversos como irritación nasal, sinusitis y epistaxis. El flujo debe ser prescripto como una indicación médica más, debiéndose reevaluar las necesidades cada 3 a 6 meses. El paciente debe ser informado acerca de los riesgos de los aumentos “no autorizados” de los flujos. Durante la administración de  $O_2$  es conveniente monitorear la potencial retención de dióxido de carbono.

### 3. ASISTENCIA RESPIRATORIA MECANICA (ARM)

Si existe una causa potencialmente reversible del fallo respiratorio (enfermedad aguda o tratamiento subóptimo) se indicará su ingreso en ARM. En los casos de insuficiencia respiratoria progresiva, que no estén en lista de espera para trasplante, la ARM no provee beneficios a largo plazo.

#### *Ventilación con máscara (BIPAP)*

La ventilación no invasiva mediante máscara nasal y presión positiva es de utilidad en pacientes con insuficiencia respiratoria global, mejorando el intercambio gaseoso y los síntomas de disnea sin alterar demasiado la calidad de vida.

#### 4. HEMOPTISIS

La expectoración hemoptoica o hemoptisis menor es bastante común en presencia de dilataciones bronquiales (bronquiectasias) y, cuando persiste, puede indicar una exacerbación respiratoria. La prevención se logra mediante el tratamiento adecuado de las exacerbaciones.

La hemoptisis se define como el sangrado agudo de un gran volumen de sangre (240 ml/día) o de menor volumen cuando es recurrente (100 ml/día en 3-7 días) o todo sangrado que requiera una transfusión de sangre. Es una complicación no muy frecuente (ocurre en el 1-3% de pacientes/año) y se considera especialmente rara en los niños pequeños. Es común en adolescentes, siendo su origen la erosión de un vaso arterial sistémico. Los pacientes mayores suelen describir una sensación de "burbujeo" al comienzo de la hemoptisis y, en algunos casos, pueden señalar el sitio de sangrado.

Ante un episodio de hemoptisis, debe descartarse que no provenga de las vías aéreas superiores o del tracto gastrointestinal e investigarse otras etiologías (aspiración de cuerpo extraño, medicaciones, etc.). Una radiografía de tórax puede localizar la lesión y serán necesarios estudios hematológicos (hemograma, hemoglobina y/o hematócrito y plaquetas, KPTT, protrombina, grupo y factor sanguíneo) y de función hepática, así como muestras de secreciones bronquiales para estudio microbiológico.

El manejo de urgencia de la hemoptisis consiste en:

- Calmar al paciente (a veces sedación). Apoyo psicológico.
- Suspender drogas potencialmente hemorráparas o irritantes (ATB aerosolizados).
- Reposo en decúbito lateral (con el sitio sangrante hacia arriba).
- Oxígeno.
- Corregir déficit de vitamina K.
- Considerar transfusión de sangre entera ante pérdidas importantes (hemoglobina inferior a 7,5 g% con signos de inestabilidad hemodinámica).
- Si está asociada a una exacerbación, comenzar tratamiento con antibióticos.
- Considerar vasopresina o desmopresina endovenosa.
- Continuar con la kinesioterapia respiratoria en forma regular, evitando la percusión torácica durante 24 horas.

En general, los episodios de hemoptisis son superados en menos de 4 días. Si la hemorragia

masiva persiste o si se repite el sangrado (diariamente durante 7 días con >100 ml) se deberá considerar el uso de:

- a. Broncoscopia: puede ayudar a localizar el sangrado, aunque la mayoría de los pacientes no la requieren.
- b. Angiografía bronquial selectiva: Si persiste el sangrado podrá intentarse la embolización terapéutica de las arterias sangrantes.
- c. La lobectomía es necesaria en aquellos pacientes con sangrado desde un lóbulo que ha sido identificado y no se controla con la embolización.

Estos procedimientos sólo pueden ser llevados a cabo por expertos y en un centro especializado.

#### 5. NEUMOTORAX

El neumotórax (NTX) espontáneo –que se produce por ruptura de bullas subpleurales– es generalmente un signo de mal pronóstico. Su incidencia aumenta con la edad y sugiere enfermedad pulmonar severa. Los NTX pueden ser asintomáticos pequeños y sintomáticos (dolor, disnea) a tensión, que requerirán tratamiento quirúrgico. Aunque el colapso pulmonar completo es raro, es conveniente hospitalizar al paciente durante las primeras 24 hs para su observación, aun aquellos asintomáticos.

El sitio de colocación del tubo de drenaje es variable, siendo una buena elección el 5-6° espacio intercostal sobre la línea media axilar. La aspiración con aguja *nunca* debe reemplazar a la inserción de un tubo de drenaje. El pulmón suele reexpandirse lentamente.

En un paciente previamente hipóxico, el NTX suele producir descompensación y requerir: oxígeno, drenaje pleural, anestesia y analgesia oral subsiguiente y antibióticos. Se tratará de continuar con la kinesioterapia respiratoria en la medida de lo posible, asegurando analgesia adecuada. Es útil entrenar al paciente a realizar respiraciones profundas con pausa inspiratoria, monitoreando la SaO<sub>2</sub>. Están contraindicadas las máscaras PEP o IPPB y la realización de estudios funcionales respiratorios en las 2 semanas posteriores a la resolución del NTX.

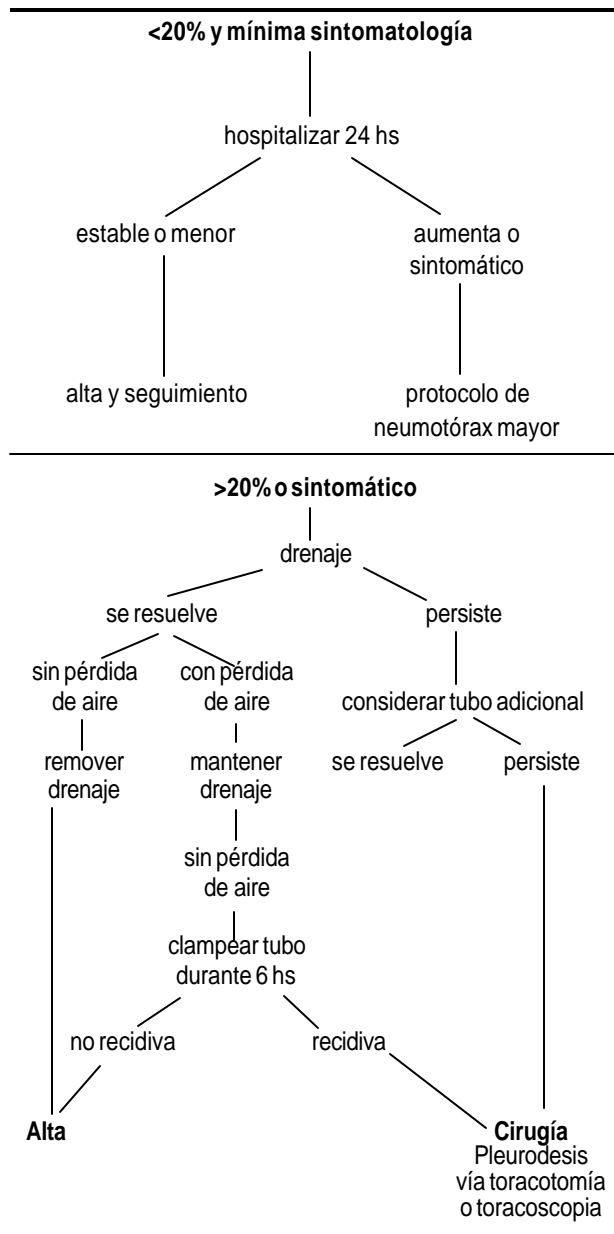
Deberá considerarse la cirugía cuando: a) si luego de una semana o más no hay signos de resolución junto a una pérdida continua de aire, b) las recurrencias son comunes (>50% ipsilaterales y hasta 40% contralaterales). Otras modalidades utilizadas son la pleurodesis química (utilizada en pacientes muy comprometidos), la pleurodesis quirúrgica, la toracotomía y, más recientemente, la

toroscopia, las que deben ser evaluadas en centros con experiencia y complejidad adecuadas.

## 6. LA CIRUGIA PULMONAR EN LA FIBROSIS QUISTICA

### Cirugía localizada

Sólo está indicada en las atelectasias o condensaciones pulmonares muy localizadas, con el resto del parénquima pulmonar en mejores condiciones. Se trata de segmentectomías o lobectomías paliativas. Su indicación principal es mejorar la calidad de vida. No está indicada en los pacientes con compromiso moderado o grave.



### Trasplante de pulmón

Indicaciones: los candidatos a trasplante pulmonar deben tener una enfermedad pulmonar clínica y funcionalmente grave, insuficiencia respiratoria irreversible, ausencia de disfunción o enfermedad de otros órganos vitales y perfil psicosocial estable.

#### Selección del receptor:

- Expectativa de vida no mayor de 18-24 meses.
- Internaciones reiteradas por infección respiratoria.
- $VEF_1 < 30\%$  -  $Pa O_2 < 55$  mmHg -  $Pa CO_2 > 50$  mmHg.
- Internaciones frecuentes.

Los siguientes puntos deben ser analizados con el grupo familiar:

- El paciente y la familia deben estar enterados de las implicancias de esta operación (complicaciones, inmunosupresión de por vida, controles periódicos, a veces con procedimientos invasivos, toxicidad de la medicación, aparición de enfermedades linfoproliferativas, etc.). El trasplante no es una cura sino más bien un procedimiento de rescate que permitirá una mejor calidad de vida.
- Tanto el paciente como los padres deben desear la operación.
- Deben comprender que no todos los que están en lista de espera llegan a ser trasplantados.
- El paciente y la familia deben ser considerados capaces de cooperar con el procedimiento y sus consecuencias desde el punto de vista funcional y psicológico.

### Contraindicaciones de trasplante pulmonar

#### Absolutas:

- Insuficiencia renal
- SIDA
- TBC activa
- Corticoideoterapia en altas dosis ( $> 20$  mg/día de prednisona).

#### Relativas:

- Insuficiencia hepática.
- Cirugía torácica previa.
- Diabetes mellitus.
- *Aspergillus fumigatus* en secreciones bronquiales.
- *Pseudomonas A* multirresistente.

#### Temporarias:

- Desnutrición severa.
- Infección activa no pulmonar.

La toracotomía previa no constituye por sí mis-

ma un criterio de exclusión, como tampoco la no coincidencia serológica donante/receptor.

El protocolo de evaluación pretrasplante es complejo; requiere admisión hospitalaria y consulta con los servicios especializados. La falta de donantes y el alto costo en nuestro medio hacen que, en la práctica, esta indicación deba ser evaluada minuciosamente con criterio realista.

## IX. ASPECTOS NUTRICIONALES Y GASTROENTEROLOGICOS

La importancia del estado nutricional en la sobrevida a largo plazo de pacientes con FQ ha sido bien documentada. El REGLAFQ (Registro Latinoamericano de FQ) demuestra que más del 50% de los pacientes se encuentra por debajo del 3<sup>er</sup> percentilo de peso y el 46,7% por debajo del 3<sup>er</sup> percentilo de talla. La adecuada valoración del estado nutricional y la terapéutica oportuna han probado restablecer los depósitos energéticos mejorando la capacidad para el ejercicio, la fuerza de los músculos respiratorios y la respuesta frente a las infecciones respiratorias. No existe ninguna razón probada para aceptar el fallo en el crecimiento de estos pacientes. Todo centro de seguimiento debe incluir la asistencia nutricional y gastroenterológica como parte del tratamiento habitual.

### 1. VALORACION DEL ESTADO NUTRICIONAL

Es esencial monitorear el crecimiento y el desarrollo de lactantes, niños y adolescentes con FQ comparando con tablas aceptadas en la SAP. Deben ser medidos y pesados en los controles habituales, cuyos registros puedan observar los padres. Es necesario considerar la talla de ellos para poder evaluar si una baja estatura es de origen genético o representa una alteración del crecimiento.

Se deben investigar signos de desnutrición (piel, faneras, mucosas, dientes, etc.) en el examen clínico y evaluar la composición corporal por los diferentes medios disponibles: pliegues cutáneos, circunferencia braquial, etc. Este dato cuantifica las reservas grasas, cuya disminución acompaña las etapas de deterioro clínico.

### 2. BALANCE ENERGETICO

En el momento del diagnóstico es importante establecer el tipo de dieta que recibe el paciente y el grado de malabsorción.

La evaluación de la dieta a través del interrogatorio, o bien mediante un recordatorio de tres días, ayuda a corregir malos hábitos alimentarios, mejorar la calidad calórica y conseguir un mejor ajuste de enzimas pancreáticas.

El balance energético se establece analizando lo que se consume, las pérdidas digestivas y el estado de hipermetabolismo.

Los pacientes recibirán una dieta libre, el 40% de las calorías como grasas, 15-20% como proteínas y un aporte calórico total entre 110 y 150% de las calorías recomendadas.

### 3. ESTIMACION DE LOS REQUERIMIENTOS ENERGETICOS

El gasto metabólico basal (GMB) puede ser evaluado de acuerdo a las ecuaciones establecidas por la OMS, sumando un coeficiente establecido por actividad (CA): en cama GMB x 1,3; sedentario GMB x 1,5; activo GMB x 1,7.

De acuerdo al grado de afectación pulmonar: moderada: VEF<sub>1</sub> 40-69% sumar a la actividad 0,2; severa: VEF<sub>1</sub> menor de 39% sumar a la actividad 0,3 (por ejemplo: GMB x (CA-0,3)).

El requerimiento estimado para un paciente con afectación moderada estaría entre el 120 y 130% de la recomendación dietética americana (RDA).

### 4. VALORACION DE LA MALABSORCION

Aproximadamente el 85% de los pacientes tienen insuficiencia pancreática exocrina y requieren suplementos enzimáticos en todos los alimentos que ingieren. Existe una clara correlación entre el genotipo y la función pancreática. La suficiencia pancreática se evalúa en relación a la capacidad de absorción de las grasas y no debe ser aceptada en forma definitiva, por lo que estos pacientes deben ser controlados con la prueba de Van de Kamer (cada tres meses en el primer año y anualmente en niños mayores).

El diagnóstico inicial de malabsorción debe hacerse con esta prueba en una recolección de 72 hs y sin enzimas.

Otros métodos:

- Análisis microscópico de la materia fecal (Sudán).
- Esteatócrito.
- Peso de la materia fecal.

La determinación de quimiotripsina y de elastasa pancreática E<sub>1</sub> son métodos directos para evaluar la función pancreática exocrina.

La esteatorrea de una insuficiencia pancreática se define como una excreción que, por lo



menos, duplica los valores establecidos por el método.

El seguimiento clínico puede realizarse mediante la observación de:

- Dolor abdominal.
- Intolerancia a alimentos grasos.
- Características de las deposiciones.
- Distensión abdominal.
- Estado nutricional.

## 5. ENZIMAS PANCREATICAS

La indicación de enzimas y el manejo de las dosis deben ser evaluados por el gastroenterólogo o nutricionista de un centro de referencia.

Las enzimas pancreáticas se encuentran disponibles en el mercado local en concentraciones de 4.000 a 25.000 U de lipasa por cápsula con cubierta entérica. Nunca deben romperse los gránulos y recordar que ante la exposición al calor, a la humedad o a la luz son inactivadas.

El método más práctico consiste en administrar enzimas según el peso del paciente. Debe comenzarse con 1.000 U lipasa/kg/por comida para niños menores de 4 años y 500 U lipasa por kilo para los mayores de 4 años. En las colaciones se administrará la mitad de la dosis. Deben evitarse las comidas numerosas y pequeñas.

Los lactantes deberán recibir entre 2.000 y 4.000 unidades de lipasa por cada 120 ml de fórmula o en cada alimentación al pecho, lo que equivale a 450-900 unidades de lipasa por gramo de grasa ingerida. El cálculo sobre la base de la grasa ingerida se considera el más correcto y para todas las edades se establece en una media de 1.800 unidades de lipasa por gramo de grasa (entre 500 y 4.000 U). En promedio, un lactante ingiere 5 g de grasa por kilo por día, mientras que un adulto 2 g/kg/día. Es importante establecer cuáles son realmente las comidas principales y con mayor contenido graso.

Existe gran variación individual en la respuesta a las enzimas. Cambios en la dosis o el preparado comercial pueden requerir ajustes por varios días. Pacientes que reciben más de 2.500 U lipasa/kg/por comida deben ser evaluados. Dosis superiores a 6.000 U/kg/por comida han sido asociadas con colonopatía fibrosante y estenosis colónica. Se recomienda no utilizar dosis que superen las 10.000 unidades de lipasa/kg/por día. Se establecen cuidados especiales sobre el uso de enzimas de alta concentración.

En pacientes que requieren altas dosis de enzimas debe considerarse la posibilidad de hiperacidez gástrica y déficit de excreción de sales

biliares. En tales casos, la administración de bloqueantes H<sub>2</sub> y de ácido ursodeoxicólico, respectivamente, permite disminuir ese elevado requerimiento enzimático.

Actualmente, se aceptan como productos de mayor efectividad aquellos que se presentan en cápsulas con microtabletas o microesferas con cubierta entérica.

Los preparados de alta concentración (>20.000 U/cápsula) podrán ser indicados en pacientes adolescentes y adultos con insuficiencia pancreática severa.

Se debe informar sobre el tiempo de efectividad (30-40 minutos), por lo que deben ser administradas al comienzo o en la mitad de una comida y evitar productos excesivamente ácidos o alcalinos. No mezclarlas con fórmulas lácteas.

Debe recomendarse que no queden restos de enzimas en la boca, ya que son irritantes de la mucosa.

## 6. RESPUESTA INADECUADA AL TRATAMIENTO CON ENZIMAS

La respuesta inadecuada al tratamiento enzimático se define por la persistencia de los signos de malabsorción o bien por dificultades en la ganancia adecuada de peso.

Deben considerarse:

### 1 Factores dietéticos:

- Excesiva cantidad de jugos.
- Omitir la toma de enzimas con colaciones.
- Excesivo número de colaciones.
- Pobre ajuste de la dosis de enzimas sobre comidas ricas en grasas.

### 2 Pobre adherencia al tratamiento:

- Dificultades en la administración a lactantes.
- Factores psicológicos en la etapa escolar.
- Poco apoyo de instituciones educacionales.
- Negación al tratamiento durante la adolescencia.
- Deseo de perder peso.

### 3 Presencia de patologías gastrointestinales asociadas a la fibrosis quística:

- Hiperacidez gástrica.
- Reflujo gastroesofágico.
- Malabsorción de lactosa.
- Parasitosis, especialmente giardiasis.
- Síndrome de intestino corto.
- Enfermedad celíaca.
- Enfermedad de Crohn.

## 7. RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO NUTRICIONAL

En cada control deben hacerse recomendaciones dietéticas y, especialmente, en las etapas de mayor dificultad en el crecimiento:

- El primer año de vida.
- La adolescencia.
- Etapas de alta actividad.
- Exacerbaciones infecciosas y más aún cuando son frecuentes.
- Cuando no se recupere el peso luego de una exacerbación.
- Embarazo y lactancia.

El momento del diagnóstico es muy importante para establecer pautas de nutrición sin crear tensión excesiva sobre la necesidad de recibir dietas hipercalóricas.

Se debe recordar que los pacientes con FQ tienen alto riesgo de desarrollar déficit de ácidos grasos esenciales.

### *Alimentación materna*

Los lactantes con alimentación materna deben recibir igual dosis de enzimas que los alimentados con fórmulas artificiales. Se debe prestar especial atención a su crecimiento y a las posibles complicaciones metabólicas: hipoproteinemia, hiponatremia, alcalosis. Debe monitorearse el nivel de proteínas plasmáticas y de electrolitos, sobre todo en los primeros tres meses de la vida. En épocas de calor se recomendarán suplementos de sodio (de 3 a 4 mEq/kg/día).

### *Progresión de la dieta en lactantes*

Los lactantes con buena progresión ponderal recibirán el esquema dietético sugerido para lactantes sanos con la correspondiente dosis de enzimas. En aquellos que no progresen adecuadamente, se evaluará el uso de fórmulas sin lactosa o bien hidrolizado de proteínas con suplemento de polisacáridos y aceite de cadena media. Es adecuado incluir sal en la dieta del lactante en las primeras papillas. Se recomendará no usar alimentos con almidón con insuficiente cocción.

### *Niños de 2 a 5 años*

Es una etapa crítica en lo que se refiere a selectividad de comidas y conductas individuales frente a ellas. Asimismo aparecen conductas negativas frente a la ingesta de las enzimas. En esta etapa aprenderán a recibir las cápsulas sin abrirlas. El equipo médico estará atento a estas manifestaciones para la oportuna consulta de orientación psicológica.

### *Niños de 6 a 12 años*

En la etapa escolar y de eventos sociales (cumpleaños, competencias, etc.) comienzan las dificultades de sentirse diferente al requerir medicación cada vez que se alimentan. El equipo de salud deberá informar a los docentes y apoyar a la familia, como así mismo hablar con el niño sobre estas dificultades.

### *Adolescentes*

Es una etapa de alto requerimiento energético debido a la alta velocidad de crecimiento, el desarrollo endocrino y el alto nivel de actividad física. Las infecciones respiratorias son comunes en esta etapa, por lo que aumenta el requerimiento energético.

El retraso del desarrollo que acompaña a un estado nutricional deficitario crea un importante estrés en los varones. El deseo de ser delgadas se acompaña de una inadecuada alimentación en las mujeres. Debe realizarse un estricto monitoreo del crecimiento cada tres meses y las recomendaciones deben establecerse en un franco diálogo con los pacientes.

### **Suplementos vitamínicos**

Los pacientes con insuficiencia pancreática deberán recibir suplementos de vitaminas liposolubles, sobre todo vitaminas A y E. Los déficit de vitamina D se han demostrado en aquellos pacientes con deficiente exposición solar o enfermedad hepática colestática. Los requerimientos de vitamina K no están adecuadamente establecidos salvo durante los tratamientos con antibióticos.

Las vitaminas son mejor absorbidas si su ingesta coincide con algún alimento que requiera enzimas pancreáticas.

### *Dosis sugeridas:*

Suplemento multivitamínico: se sugiere la suplementación con un polivitamínico para todas las edades (contenido aproximado de 5.000 UI de vitamina A y 400 UI de vitamina D).

Suplemento de vitamina E:

0-6 meses 25 UI/día

6-12 meses 50 UI/día

1-4 años 100 UI/día

4-10 años 100-200 UI/día

mayores de 10 años 200-400 UI/día

(No sobrepasar las 1.000 UI/día)

Suplemento de vitamina K:

0-12 meses: 2-5 mg /por semana (2 veces por semana si recibe antibióticos durante las exa-

cerbaciones);

mayores de 1 año, 5 mg dos veces por semana si recibe antibióticos o si presenta enfermedad hepática colestática.

Se recomiendan suplementos de hierro en dosis habituales y suplementos de zinc y cobre.

## 8. GUIA PARA EL APOYO NUTRICIONAL

El primer nivel en el soporte nutricional consiste en mejorar la calidad energética de lo que se consume. Es necesario analizarlo desde los hábitos individuales de cada paciente y no pensando en aumentar drásticamente la cantidad de lo que se consume.

En una segunda etapa se intentará con productos comerciales de alta densidad calórica, intentando que éstos no reemplacen comidas habituales.

La dieta deberá ser absolutamente libre, salvo situaciones de restricciones específicas por mal manejo de la malabsorción.

La conducta alimentaria, la dinámica familiar, las alteraciones psicológicas y los problemas socio-económicos están firmemente ligados a la enfermedad crónica y tienen una importante repercusión sobre la nutrición. En una evaluación integral del paciente, todos estos ítem serán tenidos en cuenta para futuras decisiones terapéuticas.

El momento de la comida es un momento estresante para las familias de un paciente con fibrosis quística en base a las recomendaciones dadas por el equipo de salud. Es importante informar que se debe evaluar la evolución del crecimiento más que el resultado puntual de una comida.

Debe prestarse atención a los problemas que se relacionan con la toma de enzimas, sobre todo en niños mayores.

### Indicaciones de apoyo nutricional

Debe considerarse el apoyo nutricional en aquellos pacientes que cumplan uno de los siguientes criterios:

- Menores de un año con falta de progreso adecuado por un lapso de 2 meses o recuperación sin una velocidad adecuada.
- Menores de 5 años: Peso para talla menor de 85% del ideal, pérdida de peso durante 2 meses o estancamiento del peso por 2 a 3 meses.
- Entre 5 a 18 años: Peso para talla menor de 85% del ideal, pérdida de peso durante más de 2 meses, estancamiento en la ganancia de peso durante 6 meses.

- Mayores de 18 años: Peso para talla menor del 85% del ideal, pérdida de peso mayor o igual al 5% de su peso habitual durante por lo menos 2 meses de duración.

La adecuación P/T debe ser analizada en un contexto que evalúe también una ganancia de peso y velocidad de crecimiento adecuados.

### Alimentación enteral

Cuando no se logra mejorar el estado nutricional mediante técnicas no invasivas, como los suplementos orales o el tratamiento de las alteraciones de la conducta relacionadas con la alimentación, el próximo paso es la alimentación enteral.

Distintos estudios han observado los siguientes beneficios de esta técnica: 1) mejoría de la composición corporal, 2) aumento de la fuerza muscular, 3) sensación de bienestar, 4) autocontrol de la ganancia de peso, 5) mejoría de la imagen corporal, 6) desarrollo de caracteres sexuales, 7) reducción del deterioro durante las exacerbaciones pulmonares, 8) rehabilitación nutricional en candidatos al trasplante.

Antes de indicar alimentación enteral debe considerarse:

- Valoración de la tolerancia a la glucosa.
- Aceptación del método por el paciente y la familia para una rápida salida al domicilio.
- Adecuada información al paciente y su familia.

### Vías de acceso

Las sondas nasogástricas pueden ser utilizadas en pacientes menores de 2 años y por períodos cortos (menores de 2 meses).

En pacientes mayores de 2 años y por un período superior a los 2 meses se sugiere utilizar gastrostomías percutáneas por vía endoscópica o con intervención quirúrgica y posterior colocación de botón para alimentación enteral. No se considera indispensable valorar el reflujo gastroesofágico para esta técnica o la necesidad de realizar rutinariamente técnicas antirreflujo.

La yeyunostomía no ha demostrado ser un acceso útil debido a la frecuencia de complicaciones malabsortivas.

### Fórmulas

En pacientes con malnutrición se recomiendan fórmulas con hidrolizados de proteínas y ácidos grasos de cadena media. En pacientes sin severo deterioro nutricional se ha comprobado que fórmulas enteras con alta densidad calórica son bien toleradas.

Para aumentar el contenido energético se han sugerido suplementos de TCM o polisacáridos. Se debe ser cuidadoso con el agregado de hidratos de carbono en etapas de descompensación respiratoria con tendencia a la retención de CO<sub>2</sub>.

#### *Modo de empleo*

En el paciente descompensado se utilizarán estos suplementos durante las 24 hs. En pacientes que recobran la capacidad de alimentación se indicarán como suplementos nocturnos. En todo plan la perfusión deberá realizarse mediante bomba de infusión. Se recomienda que el aporte calórico supla la mitad del aporte total recomendado.

Sobre la administración de enzimas no se han podido dar respuestas adecuadas, salvo ofrecer una dosis habitual al comienzo de la nutrición enteral, otra en el medio de la noche y otra al final de la perfusión.

#### *Complicaciones*

Entre las complicaciones más frecuentes se incluyen el reflujo gastroesofágico que deberá ser adecuadamente tratado con antiácidos y medicación proquinética, la irritación local en el lugar del ostoma, la intolerancia a los carbohidratos. Otra serie de complicaciones son aquéllas que se relacionan con la contención familiar en una indicación que debe sostenerse por tiempo prolongado.

#### **Nutrición parenteral**

Es una metodología destinada a situaciones especiales: resecciones intestinales, pancreatitis, intolerancia o fracaso de la vía enteral, déficit severo del crecimiento, malabsorción severa. No existen pruebas suficientes para recomendar su uso por tiempo prolongado.

## **X. PATOLOGIAS GASTROINTESTINALES EN LA FIBROSIS QUISTICA**

### **Constipación**

Es un signo frecuente asociado a esta entidad. Deben buscarse masas de materia fecal en hipocondrio izquierdo. Se tratará con dieta rica en fibras o agregado de fibras como medicación. Se regulará la dosis de enzimas evitando que la malabsorción sea el tratamiento de la constipación. El uso de altas dosis de enzimas pancreáticas es también causa de constipación.

### **Ileo meconial equivalente**

Se presenta como un cuadro suboclusivo, con masa palpable a nivel de hipocondrio derecho. Con

sintomatología leve (dolor abdominal, distensión y trastornos evacuatorios) también se debe sospechar esta entidad.

El tratamiento consistirá en una generosa hidratación, laxantes del tipo de lactulosa (15-30 cc c/6 hs), vaselina (1-2 cc/kg/d) y enemas con sustancias osmolares (Gastrografin 1:4 o 1:5) bajo radioscopia.

### **Prolapso rectal**

La incidencia en lactantes puede llegar al 20% y disminuye con la edad. El espectro puede variar desde un simple prolapso de la mucosa hasta todas las capas de la última porción del recto. Los factores predisponentes son malabsorción, desnutrición y constipación.

El prolapso recurrente indica absorción mal controlada.

El tratamiento quirúrgico debe ser tenido en cuenta si se acompaña de hemorragia digestiva baja.

### **Enfermedad hepática**

Con frecuencia existe algún tipo de alteración, ya sea detectada a nivel de laboratorio o a nivel ecográfico. Las manifestaciones hepáticas son: colestasis neonatal, hígado graso, cirrosis biliar focal, cirrosis multilobular y, a nivel biliar: microlitiasis, dilatación vesicular, colelitiasis, colangio-carcinoma.

Para el tratamiento de las alteraciones consistentes en elevación enzimática, la colestasis neonatal y la litiasis vesicular, debería indicarse ácido ursodeoxicólico (20 mg/kg/día). No se recomienda su indicación como profilaxis.

### **Colonopatía fibrosante**

Es una entidad en la que se producen estenosis colónicas y que se asocia a la ingesta de enzimas pancreáticas de alta concentración.

Debe considerarse especialmente en niños menores de 12 años, que reciben más de 6.000 unidades de lipasa/kg/comida por más de 6 meses, que han tenido íleo meconial, íleo meconial equivalente o enfermedad inflamatoria intestinal. Los laxantes también pueden constituir un factor de riesgo.

El cuadro clínico suele ser el de una obstrucción intestinal que puede estar asociada a diarrea sanguinolenta o ascitis quillosa.

El diagnóstico se realiza con colon por enema, donde se ven zonas de estenosis. En la endoscopia se verá adelgazamiento de la mucosa y eritema y en la biopsia, fibrosis de la lámina propia.

El tratamiento consiste en la adecuación de las enzimas, apoyo nutricional y la eventual cirugía en los casos de obstrucción.

### Reflujo gastroesofágico

Su incidencia es alta, especialmente en pacientes con afectación pulmonar avanzada, como consecuencia del aumento del gradiente abdominotorácico (tos, kinesioterapia) y la relajación del esfínter esofágico inferior (medicación, tratamiento nutricional, gastrostomía).

El diagnóstico debe realizarse con pHmetría esofágica de 24 hs. La endoscopia deberá indicarse cuando se sospecha esofagitis.

El tratamiento consiste en:

- Agentes proquinéticos: metoclopramida, cisapride.
- Antiácidos locales.
- Bloqueantes H<sub>2</sub>: ranitidina.
- Omeprazol en niños mayores.

El tratamiento quirúrgico debe reservarse para pacientes refractarios al tratamiento médico, con déficit de crecimiento o con esofagitis grave.

## XI. ILEO MECONIAL

El íleo meconial es una obstrucción intestinal intraluminal localizada, en general en la región del íleon terminal. Esta condición representa la manifestación más temprana de la FQ (24-48 hs de vida). Afecta al 10-20% de los pacientes.

El diagnóstico temprano, el manejo clínico, la decisión quirúrgica oportuna, así como el apoyo nutricional posoperatorio han reducido la mortalidad del 50-70% a menos de 10%.

En las familias que han tenido un hijo con íleo meconial, el riesgo de que se repita es mayor.

En los pacientes homocigotas para DF 508 la probabilidad es de 22%; en los heterocigotas para esa mutación es de 16%. Se asocia también a formas fenotípicas severas.

### Patogénesis

El meconio tiene aumento de la viscosidad debido al aumento de la concentración de proteínas, de disacaridasas y disminución del agua. Esto provoca obstrucción intestinal, microcolon, dilatación proximal y riesgo aumentado de vólvulo intestinal. Otras complicaciones son: atresia ileal, perforación intestinal y peritonitis.

### Cuadro clínico

El diagnóstico puede hacerse por ecografía a

partir de las 20 semanas de gestación. Es frecuente hallar imágenes hiperecoicas en íleon terminal, el intestino delgado dilatado, la no visualización de la vesícula, volumen aumentado de líquido amniótico, ascitis o calcificaciones.

En el recién nacido hay falta de progresión de meconio en las primeras 48 hs de vida, distensión abdominal y débito bilioso. Los signos radiológicos característicos son: dilatación del intestino delgado y el signo de Neuhauser; es decir, imágenes de burbujas en vidrio esmerilado (mezcla de aire y meconio) en el cuadrante inferior derecho del intestino delgado.

Las asas delgadas pueden simular el colon, por lo que sólo el colon por enema confirmará el diagnóstico de microcolon. Pueden existir calcificaciones intraabdominales difusas, centradas en un área o localizadas en el escroto.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con:

- Atresia o estenosis ileal.
- Atresia colónica.
- Enfermedad de Hirschprung.
- Síndrome de meconio espeso.

### Tratamiento

La conducta es igual a todo neonato con obstrucción intestinal: hidratación, soporte respiratorio con la prevención y el tratamiento de las complicaciones y descompresión gástrica.

Si no hay complicaciones, debe realizarse enema con medio de contraste hidrosoluble (Gastrografín).

Evaluar oportunidad quirúrgica. Si es necesario llegar a la cirugía; es importante la irrigación intestinal con Gastrografín 1:4; el soporte nutricional con alimentación parenteral y luego enteral continua hasta la recuperación.

Los pacientes ostomizados requieren un manejo hidroelectrolítico cuidadoso.

## XII. DIABETES EN FIBROSIS QUISTICA

En general, la diabetes en pacientes con fibrosis quística aparece entre los 18 y 21 años, con leve predominio en el sexo femenino, más frecuente en presencia de la mutación DF 508 y con insuficiencia pancreática.

Se debe a un déficit de insulina. En la primera etapa, la respuesta a la secreción de insulina puede estar disminuida y provocar una respuesta alterada a la ingesta de glucosa. En una segunda etapa, la cantidad de insulina secretada es baja y

aparecen las manifestaciones de diabetes. Se ha descrito cierta resistencia periférica a la insulina en pacientes con FQ.

### Criterios diagnósticos

Se reconocen cuatro categorías de acuerdo a la prueba de tolerancia a la glucosa (1,75 g/kg de glucosa oral):

1. Tolerancia normal a la glucosa.
2. Intolerancia a la glucosa.
3. Diabetes sin hiperglucemia en ayuno.
4. Diabetes con hiperglucemia en ayuno.

Los criterios diagnósticos incluyen:

- a. Glucemia en ayuno mayor o igual a 126 mg/dl en dos ocasiones o más.
- b. Glucemia en ayuno mayor o igual a 126 mg/dl y glucemia posprandial mayor o igual a 200 mg/dl.
- c. Hallazgos casuales en dos ocasiones o más de glucemias mayores o iguales a 200 mg/dl acompañadas de síntomas que no pueden justificarse por otros motivos: polidipsia o poliuria, dificultades para ganar peso, detención en la velocidad de crecimiento, atraso en el desarrollo puberal, deterioro de la función pulmonar.

La diabetes en la FQ puede ser intermitente y requerir tratamientos episódicos de insulina durante las exacerbaciones infecciosas.

### Criterios de pesquisa

1. La Asociación Americana de Diabetes recomienda la prueba de tolerancia oral a la glucosa como el método de elección.
2. Una determinación de glucemia anual es necesaria en todos los pacientes con FQ. Si es igual o mayor a 126 mg/dl se realizará una prueba de tolerancia oral a la glucosa.
3. La hemoglobina glicosilada no debe ser usada como método de pesquisa.
4. En niños menores de 10 años la diabetes es muy rara, por lo que debe hacerse el diagnóstico diferencial con diabetes tipo I.

### Manejo de pacientes con diabetes e hiperglucemia en el ayuno

Los controles y la indicación de insulina deben ser realizados por médicos entrenados en el manejo de pacientes con diabetes.

La glucemia ideal será entre 100 y 140 mg/dl en el momento de acostarse.

El tratamiento de la diabetes en pacientes con FQ es la insulina. La mayoría la requiere para las

comidas y, en muy baja dosis, durante la noche. Para pacientes con alimentación enteral nocturna, una combinación de NPH e insulina corriente antes de la alimentación es suficiente para mantener glucemias menores a 200 mg/dl.

Los hipoglucemiantes orales no han demostrado utilidad.

### Complicaciones

La cetoacidosis es una complicación rara en FQ; si ocurre, debe investigarse diabetes tipo I.

La hipoglucemia es una complicación secundaria al tratamiento con insulina. La familia y el paciente deben aprender a reconocer los síntomas.

#### Complicaciones a largo plazo

- En cada visita controlar tensión arterial.
- Examen ocular una vez al año.
- Examen de miembros inferiores y pies en cada consulta.
- Dosaje de hemoglobina glicosilada cuatro veces al año.
- Examen de orina en busca de albuminuria una vez al año.
- Lipidograma una vez al año.
- Búsqueda de signos de neuropatía periférica.

### Manejo nutricional

Los objetivos son:

- En niños, el peso debe mantenerse entre el 100 y 120% del ideal.
- El BMI para los adultos debe estar entre 21 y 25 kg/m<sup>2</sup>.
- La ingesta de calorías será la recomendada para pacientes sin diabetes.
- No debe realizarse restricción en la ingesta de lípidos.
- La administración de vitaminas, minerales y sal será la misma que para el resto de los pacientes.
- Las decisiones de suplementos enterales y parenterales serán realizadas dentro de las mismas normas con los ajustes de insulina que fueran necesarios.
- El paciente debe aprender a valorar la cantidad de hidratos de carbono que consume por ingesta, la que debe ser entre el 45 y 50% del total de calorías.

### Manejo del paciente sin hiperglucemia en ayuno

- Son pacientes con riesgo de desarrollar hiperglucemia en ayuno.

- Deben ser monitoreados por un equipo especializado en diabetes cuatro veces al año.
- Se realizarán controles domiciliarios para establecer el perfil de su glucemia.
- Los objetivos de manejo serán establecidos bajo las mismas pautas que aquellos pacientes con hiperglucemia en ayuno.
- Si hay sintomatología, se considerará la terapia insulínica para mantener una glucemia posprandial menor a 200 mg/dl a las 2 hs.

### Manejo del paciente con intolerancia a la glucosa

- Una intolerancia a la glucosa ha sido hallada en el 18-47% de los pacientes al hacerseles una prueba de tolerancia oral.
- De los pacientes en los que se demostró intolerancia, en el 58% una segunda prueba realizada al año fue normal, mientras que un 14% desarrolló diabetes.
- No existen guías para el manejo de estos pacientes, salvo el control.

### XIII. LA FQ COMO ENFERMEDAD TERMINAL

Uno de los momentos cruciales es definir clínicamente si el paciente se encuentra en un estadio terminal de su enfermedad; es decir, cuando la muerte es inevitable, en general, en el corto plazo. Para confirmarlo, la valoración clínica y de laboratorio deben estar en manos de personal experimentado que pueda establecer sin dudas parámetros de irreversibilidad.

Como en toda enfermedad, el eje debe ser el paciente. Los cuidados deben ser lo suficientemente flexibles y en relación directa con el afectado y su familia. Se deben evitar los tratamientos innecesarios y cruentos. La prioridad es calmar el dolor y controlar los síntomas.

La familia y, si es posible, el paciente deberán estar informados. La familia, al tener la posibilidad de conversar con su médico y con el equipo se siente aliviada, contenida, disminuyendo los miedos y la angustia. El equipo debe estar receptivo a las preguntas aun sin tener respuestas. El paciente debe tener la posibilidad de expresar sus sentimientos y sentirse comprendido y acompañado.

Otro aspecto a discutir es dónde quieren el paciente y la familia pasar estos momentos, en su casa o en el hospital. Esta decisión surge muchas veces espontáneamente en el curso de la relación

médico-paciente. Si el paciente decide estar en su casa, no implica el abandono por parte del equipo de cuidado. Las ventajas de que el paciente cumpla con la última etapa en su hogar emanan de consideraciones psicoafectivas variadas que dependerán de los principios morales, éticos o religiosos de cada núcleo familiar particular.

Es bueno recordar "curar a veces, aliviar a menudo, acompañar siempre".

### XIV. APENDICE

#### 1. PRUEBA DEL SUDOR: METODO DE GIBSON Y COOKE

##### Equipamiento para toma de muestra

- Sistema para iontoforesis con miliamperímetro incorporado.
- Balanza de precisión con sensibilidad de 0,1 mg.
- Solución de nitrato de pilocarpina 0,2% a 0,4% p/v en agua libre de iones.
- Solución de ácido sulfúrico 0,02 N.
- Otros: pesafiltro, electrodos, gasas, bandas elásticas, polietileno, pinza, agua desionizada.

El método consta de etapas, todas de importancia:

1. Estimulación de la secreción sudoral por iontoforesis con pilocarpina.
2. Colección de la muestra en soporte de gasa o papel de filtro.
3. Análisis cuantitativo de la concentración de los iones de cloruro, sodio o ambos.
4. Interpretación de resultados.

##### Procedimiento

El área de elección para provocar la sudoración es la cara interna del antebrazo, previa higiene con agua deionizada.

Colocar una almohadilla de gasa embebida con la solución de nitrato de pilocarpina indicada; sobre ella aplicar un electrodo de cobre o acero inoxidable sujeto con una ligadura de goma que proporcione presión homogénea y conectar al polo positivo de la fuente de poder.

A una distancia de 1 a 2 cm, de ser posible, aplicar otra almohadilla de gasa embebida con la solución de ácido sulfúrico, sobre la que se fija; igualmente, el otro electrodo se conecta al polo negativo.

Dar comienzo a la iontoforesis aumentando

muy lentamente la corriente de 0 hasta un máximo de 4 mA; de notar molestias en el paciente, reducir la intensidad.

#### *Precauciones*

- No confundir la polaridad de los electrodos; por el negativo no se induce la absorción de pilocarpina.
- Verificar que no exista contacto directo de los electrodos con la piel; esto puede ocasionar quemaduras, lo cual sería además un posible riesgo de contaminación de la muestra a obtener.
- Evitar que las almohadillas de gasa o los electrodos se pongan en contacto entre sí durante el paso de corriente, ya que ello altera la iontoforesis.

Dejar circular la corriente durante 4 a 5 minutos, luego retornar a cero disminuyendo lentamente la intensidad. Desconectar la fuente de poder y retirar los electrodos y gasas; inmediatamente lavar la zona estimulada por la pilocarpina con agua desionizada. Secar con prolijidad y colocar con pinza, sobre dicha área, una gasa o papel de filtro libre de iones, previamente pesados con el pesafiltro.

Cubrir con una banda de polietileno y sujetar con cinta adhesiva; es importante evitar la evaporación que puede ser causa de concentraciones elevadas de electrólitos.

El tiempo de colección es aproximadamente de 30 a 45 minutos; extenderlo no incrementa significativamente la cantidad de sudor.

Retirar con pinza y colocar en el pesafiltro original. Si el espesor del soporte, gasa o papel de filtro, no guardó relación con el sudor secretado, puede producirse condensación en la superficie interna del polietileno; de ser así, incluir dichos condensados, absorbiendo con el soporte retirado.

Pesar nuevamente; la diferencia indicará si la muestra está en condiciones de ser analizada. Se

reitera que el peso mínimo de sudor aceptado es de 75 mg, aunque esta cantidad es ampliamente superada en más del 95% de las pruebas; de no ser así, se debe revisar la metodología.

Realizar una dilución adecuada y eluir el sudor de la gasa o papel de filtro, con la precaución de que el tiempo de elución sea aproximadamente de 5 minutos cuando se usa gasa y se extienda hasta 40 minutos si el soporte es papel de filtro.

Proceder luego a determinar cuantitativamente los iones de cloruro, sodio o ambos.

En caso de cuantificar sólo un ión, el de elección es el cloruro.

#### **Método que emplea el dispositivo Macroduct**

Es un método no selectivo de pesquisa y mide la conductividad eléctrica del sudor.

El Macroduct es un pequeño dispositivo descartable que se coloca sobre un área de piel previamente estimulada por iontoforesis con pilocarpina; en su interior, un microtubo espiralado colecta la muestra de sudor secretada, que luego se trasvasa a un tubo capilar que se acopla a un aparato que indica, por lectura directa la conductividad eléctrica, equivalente a cloruro de sodio.

La Cystic Fibrosis Foundation recomienda que los pacientes que presenten valores aproximados a 50 mmol/l sean derivados a centros de diagnóstico reconocidos para realizar análisis cuantitativo de electrólitos por el método estándar de Gibson y Cooke.

Toda otra aparatología de lectura directa, de conductividad y de la que emplea el electrodo ión-específico o selectivo se han comunicado como no aconsejables, ya que no previenen los riesgos de condensación y evaporación de la muestra de sudor obtenida, también en estos casos, por iontoforesis con pilocarpina.

## **2. HOJA DE SEGUIMIENTO**

(Ver página siguiente)



## Fibrosis Quística. Control clínico

NOMBRE: \_\_\_\_\_ F. NAC:    EDAD: \_\_\_\_\_ F. ULT. VISITA:    FECHA:

DOM./TEL.: \_\_\_\_\_ COB. SOC./N°: \_\_\_\_\_

**BACTERIOLOGIA**  
**ULTIMO ATB**  
**ULTIMA MEDIC. IV** INTERN. DOM.

**CIGARRILLO** Familia  No  Sí

**VACUNAS COMPLETAS**  No  Sí

**SUEÑO**  Adecuado  No adecuado

**SINTOMAS**  
 Disnea  Diurna  Nocturna  Síntomas asoc.  
 Vías aéreas superiores  
 Dolor tórax  
 Drogas efectos adversos

**TOS**  No  Sí  
 Ocasional  Continua  c/Cvas  
 c/ejercicio  De día  De noche

**SECRECIONES**  No  Sí  
 Serosas  Amarillas  Verdes  
 Hemoptoicas  No  Sí  
 Cantidad = ↑ ↓ Fluidez ↑ = ↓  
 Horario .....

**SIBILANCIAS**  
 No  Sí  Ocas.  Continuas  c/ejercicio  c/cvas  
 De día  De noche

**TOLERANCIA EJERCICIOS**  
 Excelente  Buena  Pobre

**DEPOSICIONES** n°.../d  Normal  Formada  Past.  
 Abund.  Gras.  Flota Olor: \_\_\_\_\_

**DOLOR ABDOMINAL**  No  Sí **PROLAPSO**  No  Sí

**NUTRICION**  Dieta libre  Otra  
 Apetito: \_\_\_\_\_ Sal extra:  No  Sí  
 Suplementos calóricos .....  
 Intervención nutricional:  Enteral  Parenteral

**ENZIMAS** Concentración  
 D ..... A ..... M ..... C ..... Extra ..... T: ...../d

**VITAMINAS** ADEK's ..... Otras: .....

ANTIBIOTICOS	Dosis	Día inicio	Día final

**AEROSOL B<sub>2</sub>**:  No  Sí ..... veces/día .....  
 C/antb.:  No  Sí ..... veces/día .....  
 Otro: .....

**ANTIINFLAMATORIOS:** .....  
**MUCOLITICOS:** .....  
**OXIGENO:** .....  
**ANALGESICOS:** .....

**KINESIOTERAPIA**  
 Técnica: .....  
 Frecuencia: .....

**AREAPSICOSOCIAL**  
 Accesibilidad: .....  
 Situación familiar: .....  
 Contenida  Limitada  Conflictiva  De riesgo  
 Escolaridad/laboral:  
 Inserción  Adaptación  Exclusión  
 Area emocional: .....  
 Observaciones: .....

**EXAMEN FISICO**  
 Temp.: ..... FC: ..... PA: ..... mmHg  
 FR dormido. .... Fr despierto: .....  
 P: ..... kg Perc.: ... T: ..... cm Perc.: .....  
 Peso p/talla: ..... % Déficit P/T ..... %  
 Déficit P/E ..... %  
 Suma de pliegues: .....

DIAMETRO TORAX			Sa O <sub>2</sub>
AP	LAT	IT (N 0,75)	FIO <sub>2</sub>
Aspecto general	Hipocratismo		Cianosis
Ojos	0 1 2 3 4		Pólipos
Oídos	Dientes		Fauces
Adenopatías	Corazón		Piel

**TORAX**  
 Signos incapacidad ventilatoria  No  Sí  
 Auscultación

**ABDOMEN (cm Circ...)**  
**HIGADO:** ..... **BAZO:** .....  
 Masas fecales: ..... Hernias: No Sí Otro

**PUNTAJESHWACHMAN**  
 Activ. gral. .... Ex. físico ..... Nutrición ..... Brasfield ..... Total .....

**IMPRESION GENERAL**

**LABORATORIO**

**ESPIROMETRIA** VEF<sub>1</sub> ..... % CVF ..... %  
 Mejor Igual Peor

**INDICACIONES**

### 3. PUNTAJE CLINICO DE SHWACHMAN MODIFICADO

Categoría	Ps	Actividad general	Examen físico	Nutrición
Excelente (64-75)	25	Normal completa. Juega a la pelota. Va a la escuela regularmente, etc.	Normal. Sin tos. FC y FR normales. Pulmones limpios. Postura correcta.	Peso y talla arriba del percentilo 25. Deposiciones formadas prácticamente normales. Buen tono y masa muscular.
Bueno (53-63)	20	Falta de resistencia y cansancio al final del día. Buena asistencia a la escuela.	Tos rara vez. FC y FR normales en reposo. Ausencia de hipocratismo digital. Auscultación sin ruidos agregados.	Peso y talla entre percentilo 15-25. Deposiciones levemente anormales. Tono y masa muscular regulares.
Leve (41-52)	15	Descanso voluntario durante el día. Cansancio fácil con el esfuerzo físico. Regular concurrencia a la escuela.	Tos ocasional, al levantarse. FR ligeramente elevada. Comienzo de hipocratismo digital. Respiración ruda y algunos rales.	Peso y talla arriba del percentilo 3. Deposiciones anormales, abundantes y escasamente formadas. Distensión abdominal mínima. Tono y masa muscular disminuidas.
Moderado (30-40)	10	Disneico luego de paseos cortos. Descansa gran parte del día. Maestra domiciliaria.	Tos frecuente, usualmente productiva. Retracciones intercostales. Deformidad torácica. Rales usualmente presentes. Hipocratismo digital 2 a 3+. Enfisema moderado.	Peso y talla debajo del percentilo 3. Deposiciones desligadas, voluminosas y malolientes. Distensión abdominal leve a moderada. Músculos flácidos y masa muscular reducida.
Severo (< de 29)	5	Ortopneico. Generalmente en silla de ruedas o cama.	Tos severa. Taquipnea y taquicardia. Semiología pulmonar muy anormal. Insuficiencia cardíaca derecha. Hipocratismo digital 3 a 4+.	Desnutrición marcada. Abdomen protuberante. Prolapso rectal. Deposiciones voluminosas, malolientes, frecuentes y grasosas.

### 4. PUNTAJE RADIOLOGICO DE BRASFIELD MODIFICADO

Reemplaza a la categoría "Radiología" del puntaje de Shwachman

Categoría	Definición	Puntaje
Atrapamiento aéreo	Hiperinsuflación pulmonar generalizada con protrusión del esternón, aplanamiento del diafragma o cifosis torácica.	5: ausente 4 3: severidad 2: en aumento 1 0
Engrosamiento peribronquial	Densidades lineares por engrosamiento peribronquial; pueden verse como líneas de densidad paralelas, a veces ramificándose, otras como densidades circulares.	5: ausente 4 3: severidad 2: en aumento 1 0
Lesiones quísticas nodulares	Densidades pequeñas redondeadas y múltiples, de 0,5 cm de diámetro (o mayores), con centros radiolúcidos o radiopacos (no relacionados con los habituales del hilio): son "nódulos confluentes" no clasificados como lesiones grandes.	5: ausente 4 3: severidad 2: en aumento 1 0
Lesiones grandes	Atelectasia segmentar o lobar: incluye neumonía aguda.	5: ausente 3: atelectasia única 0: atelectasias múltiples
General	Impresión general de graves alteraciones en la radiografía de tórax.	5: ausente 4 3: severidad 2: en aumento 1 0: Complicaciones: neumotórax, cardiomegalia, etc.

Puntaje de la radiografía normal: 25 puntos.

## 5. DATOS ESTADISTICOS RAFQ

**Mediana y percentilos de supervivencia en niños con Fibrosis Quística desde el nacimiento. Argentina 1995**

Mediana y percentilos	% Acumulado de supervivencia (meses)
P (25)	49,85
P (50)	102,00
P (75)	183,00

**Mediana y percentilos de supervivencia en niños con Fibrosis Quística desde el diagnóstico. Argentina 1995**

Mediana y percentilos	% Acumulado de supervivencia (meses)
P (25)	26,00
P (50)	65,00
P (75)	131,00

## XV. VADEMECUM

**Broncodilatadores:** Salbutamol-Ipratropium.

**Antiinflamatorios tópicos:** Cromoglicato, Budesonida, Fluticasona.

**Antiinflamatorios sistémicos:** Ibuprofeno, Prednisona.

**Vehículos para nebulizar:** Solución fisiológica, agua destilada, solución de cloruro de sodio hipertónico.

**Mucolíticos:** Dnasa.

### Antibióticos orales o parenterales

**Betalactámicos:**

**Aminopenicilinas:** Amoxicilina, Clavulánico, Ampicilina.

**Ureidopenicilinas:** Piperacilina.

**Cefalosporinas:** Ceftazidima, Cefalexina, Cefotaxima, Ceftriaxona, Cefaclor. Cefoperazona.

**Carboxipenicilinas:** Ticarcilina, Carbenicilina.

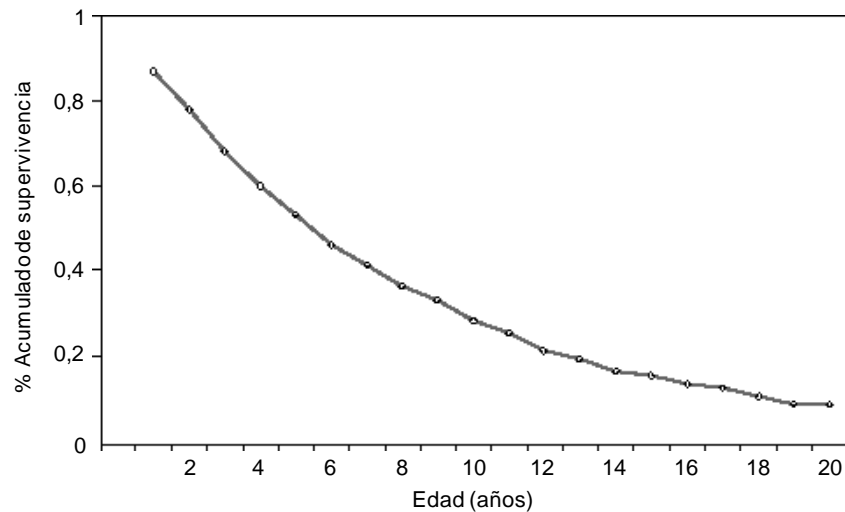
**Monobactámicos:** Aztreonam.

**Carbapenemes:** Imipenem, Meropenem, Dicloxacilina.

**Macrólidos:** Eritromicina, Azitromicina, Claritromicina.

**Aminoglucósidos:** Amikacina, Gentamicina, Tobramicina.

**Quinolonas:** Ciprofloxacina.



**GRÁFICO 1**  
**Sobrevivencia de los niños con Fibrosis Quística desde el nacimiento. Argentina 1995**

*Sulfonamidas:* Trimetoprima, Sulfametoxazol.

*Lincosaminas:* Clindamicina, Lincomicina, Rifamicina.

*Anfenicoles:* Cloranfenicol.

*Glucopéptidos:* Teicoplanina, Vancomicina.

*Antimicóticos:* Itraconazol, Fluconazol, Anfotericina-Nistatina.

*Antibióticos nebulizados:* Colistín, Gentamicina, Tobramicina, Amikacina.

*Antivirales:* Rivabirina.

*Diuréticos:* Furosemida, ahorradores de potasio (espironolactona).

*Antiparasitarios:* Mebendazol, Metronidazol, Furazolidona, Albendazol.

*Vacunas:* Antigripal, antihepatitis A y B.

#### *Analgésicos*

DAINE: Paracetamol, Ibuprofeno.

Opiáceos débiles: Codeína, Dextropropoxifeno.

Opiáceos fuertes: Morfina.

#### **Dispositivos para fisiokinesioterapia**

Flutter, Máscaras PEP, Ejercitadores, Vibromasajeadores.

#### *Nebulizadores jet*

Compresor tipo a diafragma. Tiempo de nebulización de 1,5 ml: 7 a 8 minutos. Con un tamaño de partícula de 0,5 a 5 micrones.

#### *Ampolla nebulizadora*

Ampolla plástica bucal y con máscara facial, con un diámetro de la masa media de la partícula de 4 micrones.

#### *Concentradores de oxígeno*

#### *Tubos de oxígeno*

#### *Sistemas CPAP*

#### *Cánulas de oxígeno*

Cánulas nasales para administración de oxígeno, descartables, pediátricas y para adultos.

#### *Mochilas de transporte*

Con ahorrador de oxígeno.

#### *Bombas de infusión*

Bombas de infusión para alimentación enteral y parenteral, indistintamente, con registro de volumen límite, volumen infundido y dosificación en ml/h.

#### *Enzimas:*

Unidades conteniendo

U de lipasa

4.000 USP de lipasa

4.500 " "

8.000 FIP de lipasa

12.000 USP "

18.000 " "

20.000 " "

25.000 " "

#### *Vitaminas*

Gotas y comprimidos conteniendo A, D, E y K.

Complejos vitamínicos ADEK.

Vitamina K inyectable.

#### *Oligoelementos*

Sales de calcio.

Sales de magnesio.

Vitamina D<sub>3</sub>.

#### *Guías para alimentación enteral*

Juegos de infusión descartables, estériles, no mecánicos, para infusión de alimentación enteral y parenteral, indistintamente, para utilizarse en bombas de infusión pediátricas o para adultos.

#### *Dispositivo para alimentación gástrica:* botón.

#### *Reductores del pH gástrico*

Hidróxido de aluminio.

Hidróxido de magnesio.

Bloqueantes H<sub>2</sub>: Ranitidina / Cimetidina.

Omeprazol.

#### *Proquinéticos*

Cisapride, Metoclopramida.

Acido ursodeoxicólico comp. de 150, 300 y 600 mg.

#### *Suplementos nutricionales hipercalóricos*

Maltodextrina.

Triglicéridos de cadena media.

Fórmulas hipercalóricas líquidas o en polvo.

**Sondas NG**

Sondas para alimentación nasogástrica estériles, descartables.

Sondas para alimentación gástrica (100% siliconadas). Tipo Levine, radiopacas.

**Catéteres**

Catéteres venosos centrales de inserción periférica, radiopacos, siliconados 100%.

Catéteres para inserción venosa periférica, descartables.

**Guías de suero, equipos Butterfly, jeringas con aguja, etc.**

Guías descartables para administración de soluciones parenterales con microgotero y macrogotero.

Equipos pediátricos para venoclisis, descartables, tipo mariposa.

**Leches**

Maternizadas y de seguimiento.

Fórmulas especiales: Sin lactosa  
Hidrolizado de proteínas

**Hipoglucemiantes**

Orales, insulinas, digitálicos

**Lactulosa/bifidosa****Sustancias hiperosmolares**

Polietilenglicol.

**Medicación postrasplante****XVI. SIGLAS USADAS EN EL TEXTO**

ADN: Acido desoxirribonucleico.

ATB: Antibiótico.

BMI: Body Max Index.

CA: Coeficiente establecido por actividad.

CFTR: Proteína reguladora de conductancia transmembrana de la FQ.

VEF<sub>1</sub>: Volumen espiratorio forzado en 1 segundo.

FQ: Fibrosis quística.

FVC: Capacidad vital forzada.

GMB: Gasto metabólico basal.

IP: Insuficiencia pancreática.

IPPB: Presión positiva intermitente

NTX: Neumotórax.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PEP: Presión espiratoria positiva.

RDA: Recomendación dietética americana.

RN: Recién nacido.

SAMR: *Staphylococcus aureus* meticilino resistente.

TIR: Tripsina inmunoreactiva.

UTP: Uridin trifosfato.

**BIBLIOGRAFIA**

1. The Cystic Fibrosis Foundation Center Committee and Guidelines Subcommittee. Cystic Fibrosis Foundation guidelines for patient services, evaluation, and monitoring in cystic fibrosis centers. *AJDC* 1990; 144: 1311-2.
2. Ramsey BW, Boat TF. Outcome measures for clinical trials in cystic fibrosis. Summary of a Cystic Fibrosis Foundation consensus conference. *J Pediatr* 1994; 124: 177-92.
3. Brasfield D, Hicks G, Soong S, et al. Evaluation of a scoring system of the chest radiographs in cystic fibrosis: collaborative study. *Pediatrics* 1979; 63: 24-9.
4. Hoiby N. Treat of *P. aeruginosa*: The European perspective. *Pediatr Pulmonol* 1996; (Supp 13): 106-107.
5. CF Foundation. Clinical Practice Guidelines for Cystic Fibrosis, 1997.
6. Ramsey BR. Management of pulmonary disease in patients with C. fibrosis. *N Engl J Med* 1996; 335: 179-88.
7. REGLAFQ (Registro Latinoamericano de Fibrosis Quística) Informe Anual 1995.
8. CFF National CF Patient Registry 1995 Annual Data Report. Bethesda: Cystic Fibrosis Foundation, 1996.
9. Davies P. Advances in Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1994; Suplem Sep: 69-70.
10. Ramsey B et al. Nutritional assesment and management in cystic fibrosis: a consensus report. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 108-16.
11. Davis P et al. State of the Art: Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1229-1256.
12. Borowitz D. Pathophysiology of gastrointestinal complications of Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 15: 5.
13. Kerem E, Kerem B. State of the Art: Genotype-Phenotype correlations in Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1996; 22: 387-395.
14. Davis P, Drumm M, Konstan M. Cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1229-1256.
15. Kerem E, Corey, M, Kerem B, y col. The relation between genotype and phenotype in cystic fibrosis-analysis of the most common mutation (delta F 508). *N Engl J Med* 1990; 323: 1517-1522.
16. Kopelman, H. Cystic fibrosis. Gastrointestinal and nutritional aspects. *Thorax* 1991; 46: 261-267.
17. Orenstein D, Stern R. Treatment of the hospitalized Cystic Fibrosis Patient. USA: Marcel Dekker Inc, 1998.
18. Fiel S. Cystic Fibrosis. *Clin Chest Med* 1998; 19: 3.
19. Yankaskas J, Knowles M. Cystic Fibrosis in Adults. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998.
20. Davies P. Cystic Fibrosis. USA: Marcel Dekker Inc 1993.
21. Kerem B, Rommens J, Buchanan J. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science* 1989; 245: 1073-1080.