

**Sociedad Argentina de Pediatría**  
**Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo**

**Consenso Nacional de Fibrosis Quística**  
*Cystic Fibrosis: a Consensus Statement*

*Comités Nacionales de Neumonología, Nutrición, Gastroenterología e Infectología*

**Coordinadores:**

*Dres. Claudio Castaños y Fernando Rentería*

**Participaron en la discusión y redacción de este Consenso:**

*Dres. Lina Abram, Fernando Adot, Verónica Aguerre, Luis Agüero, Maite Altamirano, Daniel Álvarez, María Elena Andreotolla, Patricia Andreozzi, Irene Aráoz, Maribé Araujo, Ana Astigarraga, Ana Balanzat, Mirta Balcarce, Susana Balcarce, Sandra Baratta, Cristina Barreiro, Patricia Barral, Sandra Barría, Josefina de Barruzo, Guillermo Bayley Bustamante, María Beltrán, Araceli Benítez, Sandra Bertelengni, Omar Bertero, Elsa Bisero, Pablo Blajos, María Blasco, Gastón Bolognese, Elena Bonifacich, María Eugenia Bonilla, Angel Bonina, Mauricio Borda, Gustavo Borrajo, Isabel Bosco, Rubén Bosi, Sandra Botelli, Marcela Brizuela, Miriam Bruno, Elizabeth Bujedo, Ana Cabral, Adriana Carracedo, Claudio Castaños, Lilien Chertkoff, Mónica Chort, Alicia Cimeta, Alejandro Colom, Gonzalo Colombres, María Isabel Cuello, Daniel D'Agostino, Virginia D'Alessandro, Ricardo Dalamón, Gustavo De la Fuente, Leonardo De Lillo, Leticia Deli, Virginia Desantadina, Nora Díaz, Selva DiCoste, Graciela Diez, Juan Ditondo, Claudia Fabaro, Adriana Fernández, Fernando Ferrero, Gladys Ferrucci, Alfio Fiamingo, Marcela Fraga, Javier Fraire, Raquel Franco, Pablo Fronti, Laura Galanternik, Liliana Gallardo, Luis García, Liliana Gauna, Verónica Giubergia, Mariano Giorgetti, Norma González, Hebe González Pena, Mauro González Ros, Adriana Gosn, Pablo Gravina, Mario Grenoville, Silvia Grosco, Nancy Guerrero, Julia Grunbaum, Jorge Herrera, Isabel Irigoyen, Juan Jacobacci, Adriana Jure, Carmen Loor Bravo, Carlos Kofman, Verónica Kohn, Hilda Lande, Germán Lazarte, María Cecilia Luna, Conrado Llapur, Carlos Macri, Alberto Maffey, Corina Magadan, Marcelo Marcote, Inés Marques, Gisela Martinchuk, Myriam Martínez, Sonia Martínez, Elizabeth Mavromatopulos, David Medina, María Fernanda Medina, Myrna Melano, Karina Melillo, Fernando Meneghetti, Patricia Meyer, Isabel Miceli, Alicia Michelini, María José Monella, María Morelia, Laura Moreno, Leonor Moro, Patricia Murtagh, Julio Nadeo, Ana Oller, Laura Orellano, Silvia Orozco, Patricia Paba, Marta Palumbo, Luis Parra, Víctor Pawluk, Elba Pelaya, Fernanda Pereyra, Silvia Pereyro, María Carlota Pérez, Sandra Pérez, Verónica Petri, Judith Pierini, María Catalina Pinchak, Stella Maris Piñón, Laura Piñero, Ricardo Piñero, Néstor Pisapia, Omar Pivetta, Federico Plaza, Miguel Plaza, Silvina Prates, Doris Primrose, María Marta Quiñones, Laura Razovich, Beatriz Reches, Ziomara Reeves, Fernando Rentería, Jesús Rey, Cecilia Rivero, Viviana Rodríguez, Claudia Roldán, Marcela Roque, Maximiliano Salim, Enrique Santillán, Liliana Sclavo, Edgardo Segal, Clara Sercic, Raquel Silberberg, Silvina Smith, Teresita Solís, Patricia Sosa, Liliana Spossi, Analía Stadelmann, Jorge Tabora, Hernán Talamoni, Loren Tanjilevich, Alejandro Teper, Miriam Toniatti, Angel Turganti, Jorge Urrutigoity, Claudia Varas, Karina Velásquez, Analía Vidal, Santiago Vidaurreta, Fernando Vila, Marta Wagener, Fernando Wichman y Verónica Zenteno.*

Correspondencia:  
Dr. Fernando Rentería  
renteria34@yahoo.com

Recibido: 24-04-08.  
Aceptado: 20-05-08.

## ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN .....	3	XI. ASPECTOS NUTRICIONALES Y GASTROENTEROLÓGICOS .....	34
II. FISIOPATOLOGÍA .....	3	1. Valoración del estado nutricional .....	34
III. DIAGNÓSTICO .....	3	2. Recomendaciones nutricionales .....	34
1. Generalidades .....	3	3. Valoración de la malabsorción .....	35
2. Hallazgos clínicos .....	4	4. Uso de enzimas pancreáticas .....	35
3. Indicadores de suma importancia para el diagnóstico .....	6	5. Respuesta inadecuada al tratamiento con enzimas .....	36
4. El laboratorio en el diagnóstico .....	7	6. Recomendaciones para el manejo nutricional .....	36
5. Pesquisa neonatal .....	11	7. Guía para el apoyo nutricional .....	37
6. Asesoramiento genético y diagnóstico prenatal .....	12	8. Trastornos hidroelectrolíticos .....	39
IV. CORRELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO .....	13	XII. PATOLOGÍAS GASTROINTESTINALES .....	39
V. EVALUACIÓN CLÍNICA PERIÓDICA .....	14	1. Constipación .....	39
1. Manifestaciones del aparato respiratorio .....	14	2. Síndrome de obstrucción intestinal distal .....	39
2. Estado nutricional y manifestaciones del aparato gastrointestinal .....	15	3. Prolapso rectal .....	39
3. Otros sistemas orgánicos .....	16	4. Colonopatía fibrosante .....	40
VI. CLASIFICACIÓN DEL GRADO DE AFECTACIÓN .....	16	5. Reflujo gastroesofágico .....	40
VII. DIAGNÓSTICO DE LA EXACERBACIÓN PULMONAR .....	17	6. Enfermedad hepática .....	40
VIII. EXÁMENES COMPLEMENTARIOS .....	18	7. Pancreatitis .....	40
IX. TRATAMIENTO .....	18	XIII. ÍLEO MECONIAL .....	40
1. Introducción .....	18	XIV. DIABETES .....	41
2. Medidas de prevención .....	19	XV. ENFERMEDAD ÓSEA .....	42
3. Terapia inhalatoria .....	19	XVI. ORGANIZACIÓN DE LA ATENCIÓN .....	43
4. Kinesioterapia del aparato respiratorio .....	21	XVII. ADOLESCENCIA .....	43
5. Antiinflamatorios .....	24	XVIII. TRANSICIÓN .....	43
6. Antibióticos .....	24	XIX. ESTADIO FINAL .....	43
7. Normas de control de infección .....	29	XX. VADEMÉCUM .....	44
8. Internación domiciliaria .....	30	XXI. APÉNDICES .....	46
X. TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES .....	30	1. Hoja de control clínico .....	46
1. Insuficiencia respiratoria aguda .....	30	2. Prueba del sudor .....	47
2. Insuficiencia respiratoria crónica. Oxigenoterapia .....	30	3. Puntaje clínico de Schwachman modificado .....	48
3. Asistencia respiratoria mecánica .....	31	4. Puntaje radiológico de Brasfield modificado .....	49
4. Hemoptisis .....	31	5. Puntaje tomográfico de Bhalla .....	49
5. Neumotórax .....	32	6. Asesoramiento genético .....	50
6. La cirugía pulmonar en la fibrosis quística .....	32	7. Métodos de desinfección .....	50
		XXII. SIGLAS EMPLEADAS EN EL TEXTO .....	51
		XXIII. BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA .....	51

## I. INTRODUCCIÓN

Este Consenso ha sido elaborado por profesionales interesados en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con Fibrosis Quística (FQ), reunidos a propuesta del Comité Nacional de Neumología de la Sociedad Argentina de Pediatría. Su primera versión se publicó en el año 1999; en la presente, se han actualizado distintos aspectos del cuadro y agregado información relevante.

Su objetivo es promover la adecuada atención de los pacientes con FQ sobre la base de la información científica disponible. Dadas las múltiples manifestaciones, formas de presentación y grados de afectación, resulta imposible redactar un documento que logre ser completo.

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

*La FQ es una enfermedad genética de herencia autosómica recesiva, caracterizada por disfunción de las glándulas de secreción exocrina.*

Si bien no existen cifras definitivas, datos provenientes de programas de detección de errores congénitos implementados en distintos lugares de nuestro país, permiten estimar su incidencia en 1: 6.100 recién nacidos. De ello, se infiere que la prevalencia de portadores sanos de la mutación es, aproximadamente, de 1:40.

Las primeras descripciones de la FQ fueron realizadas por Fanconi, en 1936, y por Andersen, en 1938. Recién en la década de 1980 se descubrió que el defecto fundamental se debe a la falla en la secreción celular de cloro. 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, denominada Reguladora de Conductancia de Transmembrana de Fibrosis Quística (CFTR, por su sigla en inglés), un canal activado por AMP cíclico que conduce el cloro a través de las membranas de las células epiteliales y regula otros canales. Estos conocimientos posibilitaron, hoy en día, el desarrollo de nuevas estrategias de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad.

En nuestro medio, el diagnóstico suele ser tardío, con manifestaciones clínicas instaladas. La implementación de programas de pesquisa neonatal ha disminuido la edad de diagnóstico, en los lugares en que se realiza. Cuanto más tardío es el diagnóstico, más se posterga la iniciación del tratamiento apropiado, que se asocia a un incremento en la morbilidad y mortalidad.

*En los últimos años se ha observado, a nivel mundial, un importante aumento en la media de la edad de sobrevida, como resultado del diagnóstico precoz, el conocimiento de los mecanismos de la enfermedad, el tratamiento adecuado basado en la fisiopatología, la formación de equipos interdisciplinarios integrados por: neumólogos, kinesiólogos, nutricionistas, gastroenterólogos, enfermeras, bioquímicos, trabajadores sociales, psicoterapeutas y genetistas, los cuidados en centros de FQ, las medidas de control de infección. Los equipos deben elaborar un informe periódico destinado al pediatra o médico de cabecera con los resultados de la evaluación del aparato respiratorio y el estado nutricional, así como de las conductas terapéuticas indicadas.*

## II. FISIOPATOLOGÍA

La disfunción del canal de cloro en el epitelio respiratorio determina una alteración en las secreciones bronquiales, con aumento de su viscosidad y alteración de la depuración mucociliar. La infección endobronquial con microorganismos característicos, especialmente *Pseudomonas aeruginosa*, induce un proceso inflamatorio persistente y no controlado, se desencadenan un círculo vicioso que conduce a la tríada característica de la enfermedad: *obstrucción bronquial-inflamación-infección*, que librada a su evolución natural conduce a daño pulmonar irreversible, con bronquiectasias, insuficiencia respiratoria y muerte.

## III. DIAGNÓSTICO

### 1. Generalidades

Resulta esencial confirmar 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 casos se encuentran una o más expresiones clínicas de la enfermedad, que se confirma con la prueba del sudor. Casi todos los pacientes exhiben enfermedad sinusopulmonar crónica y el 85-90% tiene insuficiencia pancreática exocrina.

El diagnóstico de la enfermedad se basa en criterios clínicos y estudios de laboratorio.

Se sospecha FQ cuando existe:

Una o más de las siguientes **características fenotípicas**:

- Enfermedad sinusopulmonar crónica.
- Anormalidades gastrointestinales o nutricionales.
- Síndrome de pérdida de sal.
- Azoospermia.

**o hermano/a con FQ.**

**o pesquisa neonatal positiva.**

Se confirma la patología con:

- Resultado positivo de la **prueba del sudor** en al menos 2 ocasiones,
- **o** presencia de **2 mutaciones del CFTR** causantes de FQ,
- **o** demostración de **diferencia de potencial nasal transepitelial anormal**.

A partir de la identificación de las diferentes mutaciones del gen CFTR y la medición de la propiedad bioeléctrica transepitelial se ha podido definir un espectro clínico más amplio para la FQ. En aproximadamente 2% de los pacientes existe un fenotipo "atípico" caracterizado por enfermedad pulmonar crónica, suficiencia pancreática y concentraciones de cloruros en sudor normales o con valores límites. Además, existen presentaciones monosintomáticas, con predominio de una manifestación clínica única, por ejemplo anomalías en los electrolitos, pancreatitis, enfermedad hepática, sinusitis o azoospermia obstructiva. En ellas es importante realizar una exhaustiva evaluación clínico-radiográfica y de laboratorio, que incluya microbiología del tracto respiratorio, función pancreática exocrina, evaluación de senos paranasales y del tracto genital masculino, para ayudar a arribar al diagnóstico.

## 2. Hallazgos clínicos

### *Enfermedad respiratoria*

Es la responsable de la mayor proporción de morbilidad y mortalidad en FQ y, junto con la malabsorción, la forma de presentación clínica más frecuente. La padecen más del 95% de los pacientes, aunque los grados de afectación son variables, incluso entre hermanos.

En los niños pequeños es habitual la tos seca y recurrente, y en el examen físico suele hallarse taquipnea persistente, aumento leve del diámetro antero-posterior del tórax, disminución de la expansión torácica, persistencia de retracción intercostal y obstrucción bronquial. Es relativamente frecuente el diagnóstico de "bronquiolitis u obstrucción bronquial recurrente con mala respuesta al tratamiento".

Los niños más grandes pueden presentarse con obstrucción bronquial, pero la tos es el síntoma más frecuente, 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 aus-

cultación del tórax es variable, en general sin ruidos agregados en los períodos intercríticos y con rales en las exacerbaciones o en niños con afectación grave.

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

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

La radiografía de tórax en la afectación leve sólo exhibe insuflación. Con el progreso de la afectación aparecen imágenes de bronquitis, con áreas de consolidación en parches y luego típicas bronquiectasias, en las variedades cilíndricas, varicosas y finalmente saculares.

### *Senos paranasales*

En la casi totalidad de los pacientes es posible demostrar opacificación de los senos paranasales en las radiografías; en ocasiones existen síntomas de sinusitis crónica que puede desencadenar exacerbaciones infecciosas en las vías aéreas inferiores, así como anosmia, cefaleas y complicaciones como el mucocele.

*En todo paciente con pólipos nasales sin una causa clara debe descartarse FQ, ya que el 10-25% de los pacientes con FQ tienen pólipos. Se manifiestan por obstrucción nasal persistente.*

### *Íleo meconial (IM)*

En 10-20% de los pacientes, el íleo meconial puede ser la primera manifestación de la enfermedad. Se produce por la impactación de meconio deshidratado en el íleon terminal, con un cuadro de obstrucción intestinal. La mayoría son insuficientes pancreáticos. Puede sospecharse antes del parto por ecografía, a partir de la semana 18 de gestación (intestino hiperecogénico) o presentarse al nacimiento, con distensión abdominal progresiva, vómitos biliosos y falta o retardo en la eliminación de meconio. La radiografía de abdomen suele evidenciar asas intestinales dilatadas, con áreas de aire mezcladas con meconio deshidratado, habitualmente en el cuadrante inferior derecho. En ocasiones pueden verse imágenes de calcificación.

En pacientes con íleo meconial, los niveles de tripsina inmunorreactiva suelen ser bajos y la ob-

tención de sudor puede, en ocasiones, resultar dificultosa a esta edad. De todas maneras, su presencia es altamente característica de FQ.

#### *Malabsorción intestinal*

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

El 10-15% restante presenta suficiencia pancreática (SP), aunque en la mayoría hay alteraciones hidroelectrolíticas no detectables por los métodos habituales de diagnóstico, sólo manifestadas por disminución de la secreción de bicarbonato ductal. En los pacientes sin malabsorción, el diagnóstico suele ser difícil y generalmente tardío.

Con la evolución de la enfermedad algunos pueden desarrollar IP, por lo que debe evaluarse la excreción de grasas o la concentración de elastasa 1-pancreática en materia fecal periódicamente en este grupo de pacientes.

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

#### *Prolapso rectal*

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

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

Es equivalente al íleo meconial. 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.

#### *Retraso del crecimiento*

Es frecuente y se produce por una combinación de factores, entre ellos: incremento de los requerimientos energéticos, enfermedad pulmonar crónica, mala digestión con malabsorción intestinal y disminución del apetito por inflamación pulmonar activa. La detención o falta de progreso en la curva ponderal deben alertar al médico y cabe sospechar FQ.

#### *Ictericia prolongada*

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

#### *Enfermedad hepática*

Alrededor del 5% de los pacientes con FQ desarrollan enfermedad hepática clínicamente significativa. Este porcentaje es mucho 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 digestivo (hipertensión portal).

Otra complicación relacionada es la litiasis vesicular, con una prevalencia mayor que en la población general, especialmente en los pacientes de mayor edad. La enfermedad hepática es responsable de aproximadamente 1-2% de la mortalidad total de la FQ.

#### *Síndrome ascítico edematoso*

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

#### *Diabetes asociada a la FQ*

La prevalencia en nuestro medio es de alrededor del 20%. Se debe a afectación secundaria del páncreas endocrino, debido a los quistes y fibrosis en el páncreas exocrino. 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.

#### *Glándulas sudoríparas*

Las altas pérdidas de cloruros en el sudor determinan que, en ocasiones, los familiares consulten por "sudor salado". Es la alteración funcional que posibilita confirmar el diagnóstico mediante la prueba del sudor. Las pérdidas pueden ser tan importantes que los pacientes suelen notar cristales de sal en la línea de implantación del cuero cabelludo, en las ropas o el interior del calzado.

La pérdida crónica de sal por el sudor y otros fluidos puede conducir a depleción electrolítica grave y a un síndrome pseudo-Bartter. Esta presentación suele hallarse en pacientes de baja edad.

En épocas de calor, es frecuente que se desarrolle deshidratación hiponatémica y alcalosis hipoclorémica grave, que requieren intervención inmediata; en ocasiones, es la forma de debut de la enfermedad.

*Aparato reproductor*

El 95% de los varones son infértiles por azoospermia secundaria a la ausencia congénita bilateral de los conductos deferentes. La esterilidad masculina puede ser una manifestación de la enfermedad, aun con prueba del sudor negativa. La evaluación de varones pospuberales debería incluir un minucioso examen del tracto urogenital, con análisis del semen y ecografía urogenital.

Las mujeres en general presentan disminución de la fertilidad y retraso puberal, debido a la menor hidratación del moco cervical y/o deficiente estado nutricional.

*Historia familiar de FQ*

Cuando está presente es un dato muy orientador, aunque su ausencia no la descarta. Debe realizarse prueba del sudor en todos los hermanos de un paciente con FQ.

*Manifestaciones clínicas menos frecuentes*

Artropatía y vasculitis, generalmente en adolescentes y adultos. Se han descrito enfermedades malignas, especialmente en el tracto gastrointestinal y procesos autoinmunológicos. La amiloidosis puede ser una complicación de la actividad inflamatoria crónica producida por la infección pulmonar.

**3. Indicadores de suma importancia para el diagnóstico**

*Respiratorios*

- Vía aérea superior
  - Pólipos nasales.
  - Enfermedad de senos paranasales (opacificación pansinusal).

- Vía aérea inferior
  - Taquipnea y tiraje persistentes.
  - "Bronquiolitis recurrente".
  - Obstrucción bronquial recurrente de presentación atípica o persistente.
  - Sibilancias con insuflación persistente.
  - Tos crónica - bronquitis crónica.
  - Aislamiento en secreciones bronquiales de *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa* (especialmente, en el fenotipo mucoso).
  - Infección respiratoria baja recurrente.
  - Bronquiectasias.
  - Hemoptisis.
  - Radiografía de tórax con insuflación persistente.
  - Atelectasia persistente.

*Gastrointestinales*

- Íleo meconial.
- Ictericia neonatal prolongada.
- Malabsorción - esteatorrea.
- Prolapso rectal.
- Cirrosis e hipertensión portal.
- Pancreatitis (en suficientes pancreáticos).

*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.
- Pesquisa neonatal positiva.

*Características clínicas más frecuentes agrupadas según edad*

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

*Luego de confirmado el diagnóstico, se debe realizar prueba del sudor a los hermanos aunque carezcan de manifestaciones clínicas e independientemente de la edad.*

#### 4. El laboratorio en el diagnóstico

##### *Prueba del Sudor*

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

Para su correcta realización y resultados válidos es importante que el procedimiento sea llevado a cabo con una metodología estandarizada, por un profesional con experiencia y en centros donde se efectúen un número adecuado de pruebas, de manera que permita obtener un buen control de calidad; dicho profesional será responsable de la obtención y análisis de la muestra, el control de calidad y la interpretación bioquímica de los resultados, a fin de minimizar el potencial riesgo de resultados falso-positivos o falso-negativos.

La prueba consiste en la estimulación de las glándulas sudoríparas mediante iontoforesis con pilocarpina, la recolección del sudor y la cuantificación de la concentración de electrolitos en sudor (cloruro o cloruro y sodio) colectados en gasa o papel de filtro (método de Gibson y Cooke) o mediante el dispositivo Macroduct (ver descripción del procedimiento en el *Apéndice 2*).

El peso mínimo de sudor aceptado depende del tamaño del electrodo usado para la estimulación, del tamaño de la gasa o papel de filtro usado en la recolección y del tiempo durante el cual se efectúa dicha recolección. La tasa de sudoración deber ser superior a 1 g/m<sup>2</sup>/min. En general, esto corresponde a un peso de 75 mg, cuando se usa para la estimulación un electrodo de 3,8 x 3,8 cm y la muestra se recoge sobre una gasa de 5 x 5 cm durante 30 minutos.

*Los resultados de la prueba del sudor siempre deben ser evaluados a la luz del cuadro clínico y de la edad del paciente y no como único elemento diagnóstico, debido a que pueden producirse resultados falsos.*

Valores de referencia:

- Valores normales: inferiores a 40 mmol/l.
- Valores intermedios o dudosos: de 40-60 mmol/l.
- Valores patológicos compatibles con diagnóstico de FQ: superiores a 60 mmol/l.

Algunos datos evidencian que, en menores de 3 meses, una concentración mayor a 40 mmol/l es altamente sugestiva de diagnóstico de FQ.

*Advertencia:* toda técnica de lectura directa, ya sea por conductividad o por el sistema de electrodo ion específico o selectivo, parche indicador de

cloruros, medida de la osmolaridad, etc., no debe emplearse como método confirmatorio, ya que la cantidad de sudor obtenida no es cuantificada, ni se previenen los riesgos de evaporación y condensación de la muestra, razón por la cual nunca deben ser usados como la base de un diagnóstico definitivo de FQ.

El método de conductividad del sudor mide la conductividad eléctrica de los iones; emplea el dispositivo colector Macroduct y el analizador (Wescor Sweat-Chek). Es un método de pesquisa, que debe ser confirmado por el método de Gibson y Cooke.

*Consideraciones prácticas:*

- Debe ser realizada, de ser posible, en pacientes estables.
- Durante el primer día de vida, los valores pueden estar transitoriamente elevados; después de las 48 h los resultados obtenidos pueden confirmar el diagnóstico.
- El sitio de elección para la recolección del sudor es el antebrazo; cuando no se puede recolectar el sudor de ese sitio, puede realizarse en el muslo.
- Nunca estimular y recolectar el sudor de la cabeza o la frente (posibles quemaduras).
- Nunca colocar los electrodos de manera que la corriente atraviese el tronco (potencial riesgo cardíaco).
- Extender el tiempo de recolección no aumenta significativamente la cantidad de sudor recolectado.
- No se deben sumar muestras de distintas zonas para alcanzar la cantidad mínima de sudor.
- Se valoran las concentraciones de cloruros o cloruros y sodio; en caso de cuantificar un solo ion, el de elección es el cloruro (permite una mejor discriminación entre pacientes e individuos normales). No debe medirse la concentración de sodio como único ion.
- Es útil la determinación simultánea de cloruros y sodio, especialmente en casos con prueba del sudor en valores límites.
- En pacientes con FQ las concentraciones de ambos iones deberían estar proporcionalmente elevadas con una diferencia no mayor a 15 mmol/l (en general, la concentración de cloruros es levemente superior a la de sodio) y es frecuente un cociente cloruro/sodio mayor de 1.
- Valores superiores a 160 mmol/l no son fisiológicamente posibles y expresan un error.
- Cerca del 98% de los pacientes tienen concentración de cloruros superiores a 60 mmol/l y el

2%, con fenotipos atípicos, pueden presentar valores normales o límites.

- La mayoría de los individuos con pruebas normales presentan valores de cloruros inferiores a 30 mmol/l.

*Factores que influyen sobre la concentración de electrolitos en el sudor:*

Las principales fuentes de error que originan resultados falsos positivos o falsos negativos están generalmente relacionadas con metodología no estandarizada y errores técnicos (esporádica realización de la prueba, personal inexperto, inadecuada estimulación y toma de muestra, contaminación, evaporación, condensación, errores en el peso, en la dilución y elusión, en el análisis de electrolitos, en el cálculo de los resultados y en su interpretación inadecuada).

*Patologías que pueden estar asociadas a electrolitos elevados en sudor*

- 
- Fucosidosis
  - Glucogenosis del tipo I
  - Mucopolisacaridosis
  - Hipotiroidismo no tratado\*
  - Diabetes insípida nefrogénica\*
  - Insuficiencia adrenal\*
  - Hipoparatiroidismo familiar\*
  - Eczema\*
  - Desnutrición proteico-calórica\*
  - Displasia ectodérmica
  - Infusión de prostaglandina E 1
  - Anorexia nerviosa\*
  - Disfunción autonómica
  - Déficit de glucosa 6-fosfatasa
  - Síndrome Mauriac
  - Pseudo hipoaldosteronismo\*
  - Colestasis familiar
- 

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

*Prueba del sudor falso-negativa*

Errores técnicos	En pacientes con FQ:
Baja tasa de sudoración	<ul style="list-style-type: none"> <li>• edema e hipoproteinemia*</li> <li>• algunas mutaciones con cloruros en valores "dudosos": R117H (7T) 3849+10kb C-to-T G551S D1152H A455E IVS8-5T</li> </ul>

\* Repetir la prueba cuando se corrija esa situación.

*Se debe repetir la prueba del sudor:*

- siempre que sea positiva,
- cuando el resultado se encuentra en el intervalo dudoso,
- cuando la evolución clínica no es la esperada.

*Diagnóstico molecular*

La FQ es una enfermedad autosómica recesiva causada por mutaciones en el gen que codifica una proteína denominada Reguladora de Conductancia de Transmembrana de la Fibrosis Quística (CFTR, por su sigla en inglés). Esta proteína, en condiciones normales, está presente en la membrana apical de las células del epitelio exocrino donde actúa principalmente en el transporte activo de iones cloruro y parece ser capaz de regular la función de otros canales iónicos. Desde su descubrimiento, en 1989, se han descrito más de 1.000 mutaciones que causan enfermedad, distribuidas a lo largo de este extenso gen. La más frecuente es la denominada ΔF508, presente, en promedio, en el 70% de los alelos FQ a nivel mundial. Un grupo de tan sólo 20 mutaciones aparece con frecuencias individuales superiores al 1% y el resto son muy raras o, en algunos casos, características de un determinado grupo poblacional.

Desde un punto de vista funcional, las mutaciones se agrupan en cinco clases (I-V). La mayoría de ellas conduce a la pérdida completa de la función del canal, ya sea porque afectan la biosíntesis de la proteína (clase I), su maduración (clase II) o su función (mutaciones de clase III). En el caso de las mutaciones de clases IV y V, en cambio, se producen proteínas que retienen una cierta actividad residual. La contribución de estas diferentes variantes alélicas del gen CFTR a la variabilidad clínica o al grado de afectación ha sido evaluada mediante estudios de correlación genotipo-fenotipo. En general, las mutaciones de clases I, II y III están asociadas a una expresión grave de la enfermedad, que incluye la insuficiencia pancreática. Algunas mutaciones de clase III y las de clase IV se asocian a formas de la enfermedad con suficiencia pancreática y las de clase V a manifestaciones leves o, incluso, monosintomáticas (denominadas formas no clásicas), entre las que se encuentra la ausencia congénita de conductos deferentes (CBAVD, por su sigla en inglés). El creciente conocimiento de la etiología y la patogenia de la enfermedad a nivel molecular motivó el desarrollo de nuevas estrategias fármaco-terapéuticas orientadas a corregir la disfunción del gen, por lo que la genotipificación de los pacientes FQ adquiere también importancia para la futura aplicación de trata-

mientos específicos de acuerdo a la clase de mutación (terapia alelo-específica).

El número e incidencia de las mutaciones que causan FQ varía ampliamente según el origen étnico y la localización geográfica de cada población (*The Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium*, CFGAC: <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr>). Estudios realizados en la Argentina han mostrado un amplio espectro de alteraciones en el gen CFTR. En total se han descrito 52 mutaciones diferentes; la mutación  $\Delta F508$  está presente en el 58-60% de los cromosomas FQ, frecuencia similar a la encontrada en poblaciones del sur de Europa, entre ellas, poblaciones heterogéneas como la italiana y la española. La segunda mutación más frecuente es G542X, presente en alrededor del 5% de los cromosomas. Otras 16 mutaciones (N1303K, W1282X, 1717-1G>A, 3849+10KbC>T, R334W, G85E, DI507, 2183AA>G, 2789+5G>A, 1811+1.6Kb A>G, R1162X, R553X, R1066C, 621+1G-T, 3659delC y 1898+1G>A) presentan frecuencias cercanas al 1-2%, de acuerdo a la población analizada (Visich y col., 2002; Oller de Ramírez y col., 2006; Palumbo y col., comunicación personal). El resto de las mutaciones se presenta con frecuencias menores. El análisis conjunto de las mutaciones más frecuentes permite detectar, en promedio, alrededor del 75% de los alelos afectados en nuestra población.

En general, se acepta que el nivel de sensibilidad mínimo requerido para que un método de laboratorio pueda ser utilizado como método de diagnóstico es del 70%, por lo que todo estudio en nuestra población debería incluir las mutaciones más frecuentes anteriormente mencionadas. Los equipos (*kits*) comerciales disponibles en el mercado, desarrollados para poblaciones de Europa y Estados Unidos, detectan entre 12 y 31 mutaciones. Estos sistemas, en su mayoría, incluyen las mutaciones más frecuentes de nuestra población y permiten alcanzar adecuados niveles de sensibilidad (75-80%).

Es importante destacar que, siendo la Fibrosis Quística una enfermedad autosómica recesiva, la detección de dos alelos mutados (una mutación en cada copia del gen CFTR) es diagnóstico de certeza. Sin embargo, la no detección de mutaciones no excluye la patología ya que, como se ha visto, los estudios disponibles se limitan en general al análisis de las mutaciones más frecuentes.

Actualmente, un número significativo de jóvenes y adultos han sido diagnosticados en forma tardía con expresión atípica de FQ. La presencia de mutaciones *leves* podría explicar, en parte, el diagnóstico tardío. La demostración de 2 mutaciones en

personas con fenotipos atípicos y valores de cloruros en sudores intermedios o normales reafirma la necesidad de realizar análisis moleculares. Esta información es crucial para la confirmación diagnóstica y el asesoramiento genético.

*Indicaciones para realizar estudio molecular:*

- Confirmación del diagnóstico en casos dudosos (valores de cloruros en sudor intermedios o límites).
- Diagnóstico en recién nacidos con patología sugestiva.
- Diagnóstico presintomático en recién nacidos y lactantes con sospecha de FQ por antecedentes familiares o pesquisa neonatal positiva.
- Definición genotípica de los pacientes con FQ confirmada y detección de portadores asintomáticos de la familia, para su adecuado asesoramiento genético.
- Diagnóstico de formas con presentación atípica.
- Diagnóstico prenatal en biopsia de vellosidades coriónicas o amniocentesis.
- Diagnóstico preimplantatorio.

El conocimiento del genotipo es también de utilidad para:

- Predicción de ciertas características fenotípicas, como la función pancreática (correlación genotipo-fenotipo).
- Categorización de pacientes para el diseño e implementación de futuras estrategias terapéuticas.

*Condiciones de la muestra:*

Se recomienda obtener una muestra de sangre entera anticoagulada con EDTA al 5% en tubo de plástico o, de no ser posible, una muestra de sangre impregnada en papel de filtro.

*Potencial de membrana*

El epitelio respiratorio, incluido 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 medirse *in vivo*.

Las anormalidades en el transporte iónico en el epitelio respiratorio de pacientes con FQ se asocian con un patrón característico de diferencia de potencial comparado con el epitelio normal: potencial basal más negativo, mayor cambio ante la exposición a amiloride, respuesta escasa o nula ante la perfusión de la mucosa con solución libre de cloro.

Es de suma importancia la estandarización de la técnica y su metodología, antes de interpretar sus

resultados. La medición no debe ser realizada en pacientes con rinitis, pólipos o que tengan una sonda que pueda erosionar el epitelio nasal. Puede ser de utilidad diagnóstica en los casos atípicos.

#### *Estudios adicionales en presentaciones atípicas*

En los casos en que las características clínicas son parcialmente consistentes con FQ, pero los resultados de la prueba del sudor no confirman la enfermedad y sólo se identifica una mutación, los siguientes estudios que evalúan los efectos en órganos blancos pueden ser de utilidad.

#### *Pruebas de malabsorción*

Sirven para demostrar pérdida de grasas por materia fecal o déficit de enzimas en el tubo digestivo. Pueden variar desde los muy simples hasta estudios de gran complejidad.

##### a. Sugieren malabsorción

- *Características de la materia fecal:* se debe valorar cantidad, consistencia, olor, color, presencia de grasa y la pérdida anal en "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 varios 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; la lectura se efectúa con un calibre. Es de utilidad por su rapidez y simplicidad. Valores de referencia: normal 0-2%; patológicos superiores a 4%.

##### 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 no menor 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 ingeri-

da. 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. Es el método de elección para investigar esteatorrea.

- *Quimiotripsina en materia fecal:* es una prueba cuantitativa, colorimétrica. La ausencia de esta enzima en materia fecal orienta hacia la existencia de insuficiencia pancreática exocrina. Se requiere suspender el tratamiento enzimático 5 días antes de la toma de la muestra.
- *Elastasa-1-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 2 semanas de vida alcanza los valores del adulto. La determinación se hace en una muestra aislada de materia fecal mediante el método de enzimo-inmunoanálisis (ELISA) y no es necesario suspender el tratamiento enzimático.

#### *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 y la persistencia de la cepa mucóide, es altamente sugestiva de FQ.

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

#### *Análisis de semen*

La azoospermia obstructiva constituye una evidencia fuerte de FQ, por lo cual el análisis de semen puede ser una ayuda 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 la FQ.

#### *Evaluación de senos paranasales*

Los senos son altamente sensibles a bajos niveles de CFTR funcionando, por lo que su evaluación mediante radiografías o tomografía computada es de suma utilidad. Su normalidad es inusual en la FQ.

*Evaluación de la estructura pulmonar*

La tomografía computada de alta resolución puede demostrar cambios estructurales precoces de las vías aéreas que no son visibles en las radiografías de tórax.

**5. Pesquisa neonatal**

En los últimos años la pesquisa neonatal de FQ experimentó un cambio muy significativo relacionado con su aceptación, difusión e implementación sistemática dentro de los Programas de Detección Neonatal de Enfermedades Congénitas, motivado por las evidencias acerca de sus beneficios, especialmente sobre el estado nutricional y el crecimiento de los individuos afectados, vinculados con el acceso a un diagnóstico precoz e implementación inmediata de un tratamiento apropiado.

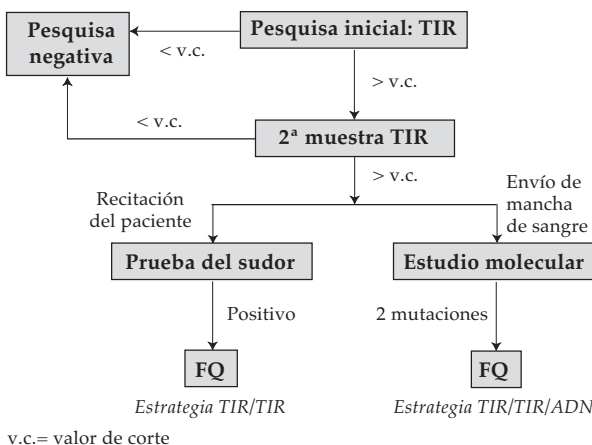
*Estrategias de pesquisa*

Actualmente existen distintas estrategias para llevarla a cabo; todas comparten la misma prueba inicial, que consiste en la medida de Tripsina Inmuno-reactiva (TIR) sobre muestras de sangre entera impregnadas en papel de filtro (MSPF). A partir de esta prueba inicial, las diferentes estrategias plantean diversas alternativas de detección que difieren en su sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, tasa de recitación, aplicabilidad y costos.

De este modo, ante un resultado anormal de TIR se plantean dos alternativas:

- 1) *Recolección de una segunda MSPF antes de cumplir un mes de vida para realizar una segunda determinación de TIR*

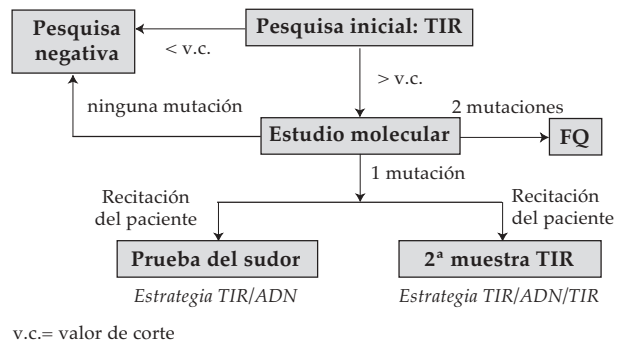
Esta opción es la que se utiliza en las estrategias TIR/TIR y TIR/TIR/ADN. Ante la reiteración de un resultado anormal de TIR (segunda muestra



positiva), en la primera estrategia se cita para confirmar o descartar la patología mediante prueba del sudor. En la segunda estrategia, la misma MSPF se envía a estudio molecular para la búsqueda de mutaciones en el gen CFTR. Si el estudio molecular no permite resolver el diagnóstico se cita al recién nacido para realizar prueba del sudor.

- 2) *La realización de estudios moleculares sobre la misma MSPF recolectada para la prueba inicial*

Esta alternativa es la que se utiliza en las estrategias TIR/ADN y TIR/ADN/TIR. Al igual que en la alternativa anterior, la presencia de dos mutaciones confirma el diagnóstico. Si el análisis molecular no es concluyente (presencia de una mutación o un valor de TIR muy alto sin mutación detectable), se cita para realizar prueba del sudor (estrategia TIR/ADN), o se solicita una segunda MSPF para realizar una segunda TIR (estrategia TIR/ADN/TIR), procediéndose de aquí en más en concordancia con lo descrito para la estrategia TIR/TIR.



*Ventajas y limitaciones de las estrategias*

El análisis molecular tiene como principal ventaja el aumento significativo de la especificidad ya que identifica rápidamente los falsos positivos causados por un aumento inespecífico de TIR en individuos sin FQ: si en el estudio molecular no se detectan mutaciones, se evita la carga de angustia y ansiedad de los padres, quienes no serán notificados del resultado anormal de la TIR; al no necesitarse una segunda muestra, se disminuye la tasa de recitación. También permite incrementar la sensibilidad, con valores del orden del 94-97%, aunque resulta necesario utilizar valores de corte de TIR inferiores, que incrementan el número de muestras que requiere estudio molecular, con mayores costos.

La estrategia TIR/ADN presenta como desventajas, la detección de portadores y la detección de individuos afectados por mutaciones que dan lu-

gar a variantes clínicamente leves de FQ, situaciones que pueden ocasionar una estigmatización indeseada. En cuanto a la aplicación del análisis molecular se debe considerar la existencia en nuestro país de un espectro muy amplio de mutaciones, con una relativamente baja prevalencia de  $\Delta F508$  (59-60% de los alelos fibroquísticos), por lo que el análisis molecular no debe estar restringido al estudio de  $\Delta F508$  sino que debe extenderse al grupo de mutaciones más prevalentes en nuestra población, para alcanzar una sensibilidad adecuada.

Actualmente, la medida de TIR sigue siendo el marcador de elección para la prueba inicial en la pesquisa neonatal de FQ, pero los inmunoanálisis presentan ciertas limitaciones: algunos individuos sanos y otras patologías específicas, pueden presentar niveles aumentados de TIR en el período neonatal, lo que también puede observarse en individuos portadores de una mutación en el gen CFTR. La sensibilidad de la pesquisa está por debajo de los valores óptimos, con lo cual los resultados falsos negativos resultan un hallazgo esperable.

Por todo esto, es muy importante remarcar que la pesquisa neonatal de FQ puede presentar tanto resultados falsos positivos como negativos y que, *ante un niño con síntomas compatibles con la enfermedad y resultados normales en las pruebas de pesquisa se debe indicar en forma inmediata la realización de la prueba del sudor.*

#### *Pesquisa neonatal de FQ en la Argentina*

Si bien en la Argentina existe legislación que determina la obligatoriedad de la realización de las pruebas de Pesquisa Neonatal de Fibrosis Quística desde 1994 (Leyes nacionales 24.438/94 y 26.279/07, leyes provinciales y del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires), aún no existe un esquema definido para su realización, por lo cual, en la actualidad, se realiza mayoritariamente a demanda y sin un criterio unificado en cuanto a la estrategia a utilizar. Las estrategias de pesquisa más utilizadas en nuestro medio son: TIR/TIR y TIR/TIR/ADN. A pesar de esto, la pesquisa se realiza en la Argentina desde 1995, alcanzando, en los últimos 5 años, una cobertura nacional del orden del 15-20%. Ha sido posible establecer que la incidencia de FQ en nuestro país, determinada a lo largo del período 1995-2005 sobre una población de algo más de 900.000 neonatos evaluados, es de alrededor de 1: 6.131.

#### *Recolección de muestras y consideraciones especiales*

Las muestras de sangre para la pesquisa neonatal de FQ deben ser recolectadas entre las 24 h y el 7° día de vida, siendo las mismas que se utilizan

para la pesquisa de fenilcetonuria e hipotiroidismo congénito.

- *Estabilidad de la TIR en MSPF:* la TIR es una molécula que, conservada y transportada en MSPF y a temperatura ambiente, presenta estabilidad relativa; comienza a destruirse progresivamente pasadas 2 semanas de efectuada la recolección, por lo cual un resultado normal carece de valor diagnóstico. Por este motivo, siempre debe asegurarse que las muestras sean recibidas y analizadas en el laboratorio dentro de los 15 días del momento de su recolección.
- *Tiempo máximo admisible para la recolección de muestras:* no debe efectuarse más allá de los 30 días de vida del recién nacido; luego de este período, un resultado normal no permitirá descartar la patología y carecen de valor diagnóstico, pues con el transcurso de los días el páncreas pierde su capacidad de producir TIR.
- *Recién nacidos con íleo meconial:* el IM se asocia a una probabilidad superior al 30% de resultados falsos negativos, situación que es mucho más crítica después de la cirugía, observándose que los niveles de TIR aumentan gradualmente varios días después de haber retornado a la alimentación enteral. No obstante ello, debe resaltarse que la presencia de IM es por sí misma un indicador de diagnóstico presuntivo de FQ y, por lo tanto, no afecta la eficiencia diagnóstica del sistema de pesquisa neonatal.

## **6. Asesoramiento genético y diagnóstico prenatal**

El asesoramiento genético es un proceso de comunicación que tiende a proporcionar el máximo de comprensión de la enfermedad y sus implicancias, su riesgo de ocurrencia o recurrencia y las diversas opciones reproductivas posibles. Su objetivo es proveer elementos de juicio y un marco adecuado para la toma de decisiones que contemplen mejor las necesidades y prioridades de los consultantes y contribuir a la prevención de la enfermedad genética en la familia.

Se debe proporcionar información sobre: naturaleza de la enfermedad, duración y calidad de vida del afectado, medidas terapéuticas disponibles, forma de transmisión hereditaria y riesgo de repetición de la enfermedad en futuros embarazos, y las alternativas disponibles en referencia al riesgo de repetición en su comunidad. Esto les permitirá a los padres elegir el curso de acción que, para ellos, sea el más apropiado en función de su riesgo, expectativas personales y familiares, y de sus prin-

cipios éticos y religiosos, permitiéndoles actuar en conformidad con esa decisión.

Los principios fundamentales del asesoramiento genético son: diagnóstico de certeza, asesoramiento no directivo, verdad, privacidad y confidencialidad, asesoramiento en el momento adecuado y dirigido a ambos padres.

*Comunicación a los padres*

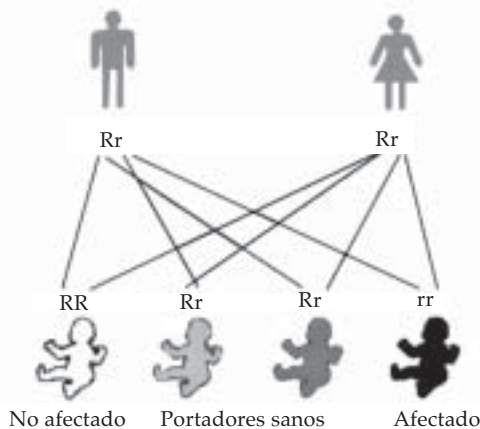
- En etapa de sospecha

Ante la sospecha clínica de la enfermedad, 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. Cuando se ha detectado un RN con prueba de TIR positiva, el pediatra debe enfatizar la necesidad de confirmar el diagnóstico antes de angustiarnos innecesariamente, dado el alto porcentaje de falsos positivos.

- Con diagnóstico de certeza

Con la confirmación del diagnóstico se asesorará a los padres y al paciente con información actualizada. El médico debe estar capacitado para emplear las técnicas del asesoramiento genético. El tener un niño con una enfermedad de origen genético, grave e incurable, puede generar sensaciones de culpa y frustración. Explicar que los cambios en el material genético son un hecho biológico inevitable contribuye a aliviar los sentimientos de culpa, aunque no los evita. La información debe ser adecuada a las posibilidades de comprensión de la familia; se debe insistir en que se trata de una enfermedad frecuente, con una frecuencia de portadores en nuestra población de 1:40.

Se explicará que cuando, por azar o por parentesco entre la pareja, dos portadores tienen hijos, puede ocurrir que cada uno de ellos transmita su mutación y en ese caso, con los dos genes mutados (r), el niño resultará afectado (rr). La probabilidad de que esto ocurra es del 25% en cada nuevo embarazo.



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

*Detección de portadores sanos*

El análisis molecular de los familiares de un afectado puede identificar a los portadores sanos, por detección directa de las mutaciones identificadas en el afectado, o bien, por análisis de ligamiento cuando las mutaciones estudiadas en el paciente resultaron negativas. En este último caso, para la detección del portador se requiere el análisis conjunto con el grupo familiar (afectado y sus padres). Cuando una persona, que conoce su condición de portador sano, quiere 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 requiere toda la información enunciada previamente para tomar decisiones reproductivas autónomas: evitar el riesgo no teniendo hijos, adopción, 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.

*Diagnóstico prenatal*

El diagnóstico prenatal puede realizarse en muestras obtenidas por biopsia de vellosidades coriales en busca de las mutaciones ya detectadas en el paciente o bien por análisis de ligamiento, cuando sólo una o ninguna mutación haya podido ser identificada previamente. En este último caso es necesario contar siempre con la muestra del afectado y de sus padres además de la obtenida del producto de la gestación (sujeto a evaluar).

Es importante consignar que la búsqueda directa de la mutación podría utilizarse también para el diagnóstico preimplantatorio.

*Información acerca de riesgos de recurrencia de casos específicos y diagnóstico prenatal (ver Apéndice 6).*

**IV. CORRELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO**

El espectro clínico de la FQ es altamente variable, desde el cuadro clásico con insuficiencia pancreática y afectación pulmonar temprana hasta formas leves, algunas de las cuales parecen afectar un solo órgano o presentarse tardíamente en la vida.

La correlación entre mutaciones del gen CFTR y el fenotipo es relativamente alta en el páncreas y tracto gastrointestinal, pero mucho menor en el aspecto respiratorio, en los cuales genes modificadores y ambiente juegan un rol importante en la expresión final. Se ha identificado un pequeño número de mutaciones que parecen conferir un fenotipo leve con suficiencia pancreática y, en algunos casos, una función pulmonar bien preservada en la vida adulta.

## V. EVALUACIÓN CLÍNICA PERIÓDICA

La FQ es una enfermedad en la cual el deterioro del aparato respiratorio es lento, pero progresivo e irreversible. Los pacientes y su familia suelen tener dificultades en la percepción de cambios en el estado clínico basal.

Los episodios de infección (exacerbación) suelen cursar 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.

En cada visita se deberá realizar un interrogatorio y exámenes clínicos exhaustivos (ver *hoja de seguimiento. Apéndice 1*) dirigidos a detectar:

- Cambios mínimos en los síntomas o signos indicadores de:
  - exacerbación pulmonar,
  - malabsorción,
  - déficit nutricional.
- Cambios en el grado de afectación.
- Alteraciones del área psicosocial.
- Grado de cumplimiento del tratamiento (adherencia).

La periodicidad sugerida para estos controles es de una vez por mes, en el primer año de vida, y luego cada 3 meses.

Los controles deberán ser más frecuentes cuando el paciente:

- Curse una exacerbación pulmonar.
- Se halle por debajo del centilo 3 de la curva peso/edad.
- Presente un peso/talla inferior al 90%.
- No haya aumentado de peso en los últimos 6 meses.
- Presente riesgo psicológico.
- Se halle en condiciones socioeconómicas inadecuadas.
- No adhiera al tratamiento.

## 1. 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 en página 17).

El interrogatorio debe incluir la descripción de la tos (frecuencia y gravedad) y de las secreciones bronquiales: cantidad, color, viscosidad, presencia de sangre.

Otros parámetros importantes son: evidencia de dolor torácico, presencia y grado de disnea y exposición a contaminantes (tabaco). La intolerancia al ejercicio es un marcador de exacerbación.

Se deben investigar síntomas que sugieran complicaciones, como asma, neumotórax, hemoptisis, aspergilosis broncopulmonar alérgica.

Evaluar el cumplimiento de las terapéuticas, incluida la kinesiólogía (su técnica, frecuencia y duración, así como la efectividad de las sesiones); lo mismo se realizará con la terapia inhalatoria.

### *Examen físico*

En cada consulta se debe documentar: signos vitales en reposo incluidos frecuencia respiratoria, pulso, presión sanguínea y temperatura. Se debe medir la saturación de oxígeno (Saturación O<sub>2</sub>) en reposo y, si es necesario, durante el ejercicio.

Se instruirá a los padres en la medición domiciliar de la frecuencia respiratoria durante el sueño en los períodos de estabilidad, para conocer la frecuencia "basal" del paciente; su aumento es un parámetro sensible y precoz de exacerbación.

El examen de la vía aérea superior debe incluir la inspección de las narinas, para determinar si existe obstrucción nasal, secreciones purulentas o evidencia de pólipos y el aspecto de las mucosas. Rara vez existe sensibilidad en los senos paranasales, no obstante la sinusitis crónica.

Evaluar el 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 comprenden: espiración prolongada, sibilancias, disminución del murmullo vesicular y rales. Frecuentemente, la presencia de ruidos agregados, que no se auscultan durante la respiración tranquila, puede ser puesta en evidencia con maniobras de espiración forzada o tos, o en lactantes, mediante la compresión torácica.

Incluir la búsqueda de cianosis, hipocratismo digital y signos de desnutrición.

### Estudios complementarios

La radiografía de tórax se indicará cada 6 meses a 1 año o ante la sospecha de una exacerbación infecciosa o neumotórax. Se debe evaluar con el puntaje de Brasfield (ver *Apéndice 4*) en radiografías de tórax anteroposterior (en inspiración y espiración) y perfil.

Tres exámenes complementarios relevantes para la evaluación del aparato respiratorio en el paciente estable son:

- a. *El estudio funcional respiratorio o espirometría*, que es obligatorio siempre que sea posible, en todos los pacientes. Evalúa en forma objetiva la alteración ventilatoria. Debe realizarse en cada consulta, a partir de la edad en que los pacientes pueden realizar las maniobras en forma adecuada. Existe una clara asociación entre evolución clínica, sobrevida y el VEF<sub>1</sub> (volumen espiratorio forzado en el primer segundo). Este último es además un excelente parámetro a tener en cuenta para el diagnóstico de exacerbación y la evaluación de la eficacia de los tratamientos.

No obstante, debe considerarse que la presencia de afectación radiológica moderada con espirometría normal o alteraciones mínimas es frecuente. Se recomienda seguir la normativa conjunta de *American Thoracic Society/European Respiratory Society*.

- b. *La evaluación microbiológica de las secreciones bronquiales*, en busca de agentes patógenos bacterianos, que debe realizarse también en cada consulta. La mejor muestra es el esputo expectorado; en quienes no expectoran puede obtenerse un cultivo faríngeo profundo (hisopado de la pared posterior de la faringe evitando el contacto con la mucosa oral y la saliva) o un hisopado tosido (se posiciona el hisopo en la faringe posterior sin tocar la pared posterior de la cavidad orofaríngea y se solicita al sujeto que tosa). Pese a que el cultivo orofaríngeo muchas veces no coincide con la flora de la vía aérea baja, se considera de utilidad cuando no es posible obtener un cultivo de esputo espontáneo.

Las muestras deben ser claramente rotuladas con el diagnóstico de la enfermedad para asegurar un procesamiento adecuado por el laboratorio; es ideal su rápido envío o su almacenamiento a 4°C y posterior procesamiento dentro de las 24 h. En ocasiones, el predominio de *Pseudomonas aeruginosa* por su sobrecrecimiento puede oscurecer el desarrollo de organismos de lento crecimiento, como *Haemophilus influenzae* o *Burkholderia cepacia*, por lo que el uso de medios

de cultivos selectivos es recomendable, así como la incubación prolongada.

- c. *Tomografía axial computada de tórax (TAC)*. Frecuentemente existe una discordancia entre las alteraciones estructurales (anatómicas) y la función respiratoria, que se halla dentro de parámetros normales. La TAC de tórax es un método sensible para evaluar el grado de afectación; se indicará cuando existan dudas respecto a la evolución y exista discordancia clínico-funcional. Debe ser de alta resolución y no debería realizarse antes de los 4 años de edad; se recomienda repetirla no antes de los 2 años o según criterio médico. Existen puntajes tomográficos para clasificar el grado de afectación; el primero fue el de Bhalla (ver *Apéndice 5*); el propuesto por Brody incluye la evaluación del atrapamiento aéreo con cortes en espiración y probablemente se generalice su uso en el futuro, aunque en la actualidad no existe consenso sobre cuál recomendar.

## 2. Estado nutricional y manifestaciones del aparato gastrointestinal

### Interrogatorio

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

Un recordatorio alimentario cuantitativo de tres días es recomendable en:

- a. Estado nutricional o crecimiento subóptimo, definido como:
  - peso/talla menor del 90% del ideal,
  - altura igual o menor del tercer centilo de peso/edad,
  - falta de aumento de peso en 6 meses en pacientes menores de 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.

Se interrogará acerca de:

- a. Cambios en síntomas abdominales, como náuseas, vómitos, saciedad precoz y dolor. Debe consignarse la localización, frecuencia y síntomas asociados al dolor. Investigar la existencia de sangrado digestivo.
- b. Cambios en las características de las deposiciones que pueden ser indicadores de mala digestión y malabsorción.

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

*Examen físico*

El examen abdominal, incluidos ruidos intestinales, tamaño y consistencia del hígado y bazo, masas palpables, tensión y distensión, debe ser registrado en cada consulta.

Evaluar el estado de piel y faneras en búsqueda de indicadores de déficit vitamínico. Se evaluará la masa grasa y magra mediante la medición de pliegues cutáneos y del perímetro braquial, respectivamente.

**3. Otros sistemas orgánicos**

Realizar evaluación cardiológica para monitorear la repercusión cardiovascular de la enfermedad pulmonar en los pacientes con enfermedad moderada y grave, en busca de hipertensión pulmonar o hipertrofia ventricular derecha.

Indagar sobre síntomas relacionados con diabetes (poliuria, polidipsia y pérdida de peso).

En niños mayores de 10 años interrogar acerca del sistema reproductor, incluidos menarca y actividad sexual. Evaluar la maduración y el desarrollo.

**VI. CLASIFICACIÓN DEL GRADO DE AFECTACIÓN**

Los puntajes clínicos permiten cuantificar la gravedad de la enfermedad en el paciente individual, evaluar la respuesta al tratamiento y establecer su pronóstico. Los puntajes de Shwachman y Brasfield (ver Apéndices 3 y 4) son aceptados universalmente para la categorización del grado de afectación.

Se propone la siguiente clasificación, que, además considera la oximetría de pulso y la espirometría:

Ejemplo de caso para determinar grado de afectación:

Paciente de 10 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.

Frecuencia respiratoria en reposo: 22 por minuto, tiraje leve. Hipocratismo digital 1+. Auscultación: sin ruidos agregados.

Peso y talla centilo 3. Tono muscular disminuido.

Radiografía de tórax con leve atrapamiento aéreo, densidades peribronquiales, bronquiectasias pequeñas predominantes en área paracardíaca y lóbulo superior derecho.

Oximetría de pulso 92%. Espirometría: CVF 65%, VEF<sub>1</sub> 48%.

Puntaje clínico de Shwachman:

Actividad general: 17

Examen físico: 15

Nutrición: 15

Puntaje radiológico de Brasfield:

Atrapamiento aéreo: 3

Densidades peribronquiales: 3

Lesiones quísticas nodulares: 2

Grandes lesiones: 5

Gravedad general: 3

*Puntaje total de Shwachman - Brasfield: 63 (17 + 15 + 15 + 16).*

Grado de afectación: *moderado.*

*Clasificación del grado de afectación*

Grado de afectación	Clínica o puntaje de Shwachman	Radiología de tórax o puntaje de Brasfield	Oximetría de pulso	Estudio funcional respiratorio
Leve	75-100	20-25	≥ 94%	CVF > 80% VEF <sub>1</sub> >70%
Moderado	41-74	10-19	90-93%	CVF 60-79% VEF <sub>1</sub> 40-69%
Grave	≤ 40	≤ 9	≤ 89%	CVF < 59% VEF <sub>1</sub> < 39%

### Área 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 la edad del paciente, las características socio-culturales de la familia, el momento de la enfermedad, y también según el grado de afectación.

Identificamos 5 etapas prioritarias para la participación del médico o del equipo. Muchos de estos aspectos se repiten y merecen tratamiento en las distintas etapas.

1. *Diagnóstico*: El diagnóstico determina un impacto inicial, que obliga tanto al paciente como a su familia a adaptarse; aparecen temores y preocupaciones acerca del cuidado del niño. El entendimiento de las manifestaciones clínicas 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 estable y a largo plazo, ya que este es un aspecto crítico.

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

3. *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 un apoyo especial, con mayor participación y protagonismo (en las decisiones y la conducta) del paciente.

4. *Adulto joven*: Se incorpora la problemática laboral, relación de pareja, sexualidad, planificación familiar.

5. *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 sínto-

mas y ejercer un acompañamiento del 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, 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.

En la historia clínica (*Hoja de seguimiento*. Ver *Apéndice 1*) se relevarán datos del área psicosocial; se deben hallar descripciones simples ante situaciones complejas:

- Accesibilidad: geográfica, económica, cultural, educacional-cognitiva.
- Situación familiar: contenida, limitada, conflictiva, de riesgo.
- Escolaridad - actividad laboral: inserción, adaptación, exclusión.
- Área emocional: se refiere a alguna particularidad que detecte el médico, exceso de miedos, rechazo al tratamiento, fobias, alteraciones del carácter en el paciente o en algún miembro de la familia, etc.

No se propone que el médico deba diagnosticar y tratar estos condicionantes, sino que esté alerta sobre su presencia.

Es de suma importancia evaluar la calidad de vida mediante el uso de cuestionarios validados específicos para la enfermedad; son útiles a nivel asistencial y se emplean cada vez más como variable de resultados en los estudios de investigación.

## VII. DIAGNÓSTICO DE EXACERBACIÓN 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, de la frecuencia respiratoria, etc. Tal situación se debe al aumento de la obstrucción, del recuento bacteriano y de los mediadores inflamatorios. Si no se detecta rápidamente y se trata en forma adecuada, el daño pulmonar que determina puede ser irreversible y hacer que el paciente quede en una línea de base inferior a la previa a la exacerbación.

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

Para su diagnóstico se requiere:

1. Presencia de 4 de los siguientes *síntomas o signos*:
  - Incremento de la tos (frecuencia y duración).
  - Secreciones bronquiales: aumento de cantidad, viscosidad, cambios de color, hemoptisis.
  - Disminución de la tolerancia al ejercicio.
  - Astenia.
  - Disnea.
  - Fiebre.
  - Taquicardia en ausencia de fiebre.
  - Aumento de la frecuencia respiratoria.
  - Uso de músculos accesorios (tiraje).
  - Anorexia.
  - Pérdida de peso.
  - Malestar general.
  - Cambios auscultatorios: rales nuevos o en aumento.
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.

En ocasiones, en el paciente con afectación moderada o grave e infección crónica es difícil distinguir los períodos de estabilidad de las interurrencias, en cuyo caso el seguimiento longitudinal y la respuesta al tratamiento constituyen herramientas de ayuda en estas situaciones.

*La presencia de obstrucción bronquial con sibilancias en el paciente con FQ debe orientar hacia el diagnóstico de exacerbación infecciosa.*

## VIII. EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

*En pacientes estables, en cada control:*

- Oximetría de pulso.
- Bacteriología de secreciones bronquiales.
- Espirometría.

*En forma semestral o anual o según criterio médico:*

- Hemograma-eritrosedimentación o proteína C-reactiva.
- Glucemia basal (en ayunas y casual).
- Función hepática: transaminasas, bilirrubina, fosfatasa alcalina, tiempo y concentración de protrombina.
- Función renal: urea, creatinina sérica, análisis de orina.

- Electrocardiografía y ecocardiografía.
- Ecografía abdominal.
- Pletismografía corporal total.
- Prueba de tolerancia oral a la glucosa, a partir de los 10 años.

*Según necesidad:*

- Gases en sangre.
- Electrolitos en sangre y orina.
- Proteínas totales, albúmina y proteinograma electroforético.
- Hemoglobina glicosilada.
- Calcio, fósforo y fosfatasa alcalina.
- Inmunoglobulinas A, G, M, E.
- 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 frecuentemente.
- Intradermorreacción con PPD.
- Tomografía de tórax de alta resolución.
- Tomografía de senos paranasales.
- Anticuerpos anti-*Pseudomonas*.

En los pacientes que requieren la administración crónica de varios medicamentos deben investigarse efectos adversos y toxicidad a largo plazo: ototoxicidad y nefrotoxicidad en el caso de los aminoglucósidos, y metabolismo glucídico anormal, cataratas y alteraciones del crecimiento con el uso de prednisona; depresión de médula ósea asociada a TMP-SMX y cloranfenicol.

## IX. TRATAMIENTO

### 1. Introducción

*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.

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.

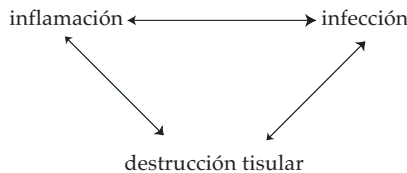
*El objetivo básico del tratamiento consiste en **prevenir o controlar la progresión de la enfermedad para evitar o disminuir el daño pulmonar irreversible**, marcador principal del pronóstico de la enfermedad.*

Para ello es necesario:

1. Cumplir con los controles periódicos.
2. Lograr el reconocimiento y el tratamiento precoz de las exacerbaciones.
3. Mantener una nutrición adecuada.
4. Desarrollar mecanismos de adaptación.
5. Establecer hábitos de salud positivos (deportes, actividades sociales, escolaridad, control ambiental, etc.).
6. Obtener adecuada accesibilidad y adherencia al tratamiento, especialmente a la kinesioterapia del aparato respiratorio.

#### *Tratamiento de la afectación del aparato respiratorio*

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



Todas las medicaciones utilizadas deben contar con estudios de eficacia clínica y seguridad, de acuerdo a las leyes y reglamentaciones locales vigentes.

#### *Pilares del tratamiento respiratorio*

- Medidas de prevención.
- Terapia inhalatoria.
- Kinesiología respiratoria diaria.
- Antiinflamatorios.
- Antibióticos en las exacerbaciones pulmonares.
- Tratamiento de las complicaciones.
- Adherencia aceptable.

## 2. Medidas de prevención

Son muy importantes, dadas las mayores probabilidades de complicaciones de infecciones frecuentes de la infancia:

1. Inmunizaciones: Es importante las administración de las vacunas del Calendario Nacional, fundamentalmente la cobertura para los agen-

tes relacionados con patología respiratoria (*Bordetella pertusis*, *Haemophilus influenzae* de tipo b y sarampión) y hepática (hepatitis A y B). Se recomienda además, la inmunización anual con vacuna antigripal, tanto al niño como a los convivientes, ya que las infecciones virales tienen un efecto deletéreo sobre la funcionalidad pulmonar y la progresión de la enfermedad. La mayoría de los expertos recomienda que los niños con FQ reciban la vacuna antineumocócica conjugada o polisacárida. El neumococo no es uno de los agentes infecciosos más frecuentes en estos pacientes, pero estas vacunas son seguras y protectoras en los niños vacunados.

- Evitar la infección cruzada (salas de espera, hospitalizaciones, etc.) y las visitas innecesarias al centro de FQ. Utilizar barbijos durante la asistencia al centro.
- Desalentar la concurrencia a guarderías en los primeros años de la vida.
- Control ambiental: la exposición al humo del cigarrillo es un factor nocivo para la salud de estos pacientes.
- Educación del paciente y su familia.

*Todo paciente nuevo que ingrese al centro debe ser tratado con las máximas medidas de control de infección hasta conocer la bacteriología de sus secreciones bronquiales.*

## 3. Terapia inhalatoria

Esta modalidad de tratamiento se emplea para vehicular diferentes medicaciones al tracto respiratorio inferior, para aliviar la obstrucción bronquial, ayudar a la depuración mucociliar y tratar o prevenir infecciones. *Su eficacia, técnica inhalatoria y adherencia debe ser evaluada en cada consulta.*

El depósito de los aerosoles en las vías aéreas es mediado básicamente por los mecanismos de impactación, sedimentación y difusión, que dependen del tamaño y velocidad de las partículas. La administración inhalatoria de medicaciones se realiza mediante el uso de una ampolla nebulizadora “de tipo jet” de micropartícula, abierta con sistema de válvulas (tipo Pari, De Vilbiss, etc.); deben ser de uso personal, higienizadas después de cada nebulización para retirar restos de medicación y secreciones y se aconseja su cambio de acuerdo a las indicaciones del fabricante.

La ampolla nebulizadora 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 los “a pistón”, ya que estos últimos suelen recalentar y no son asépticos.

El filtro del compresor debe renovarse periódicamente, de acuerdo a las indicaciones del fabricante y tomando como indicativo su cambio de color o la disminución del flujo de aire del compresor. Los nebulizadores de membrana (de tipo "e-flow") disminuyen el tiempo de nebulización, por lo que podrían ser de utilidad para aumentar la adherencia al tratamiento.

En lo posible, el paciente debe utilizar una ampolla nebulizadora para cada medicación.

En pacientes menores de 3 años se utiliza una ampolla nebulizadora con máscara; a partir de esa edad debe usarse con boquilla (pieza bucal). El paciente deberá estar sentado y despierto; la técnica adecuada consiste en respiración activa, profunda, lenta, controlada y diafragmática, con una apnea de 2-3 segundos al final de la inspiración. La correcta ubicación de la boquilla será en la cavidad bucal, sobre la lengua, entre los dientes y fijándola con los labios bien sellados a su alrededor.

La duración de la nebulización dependerá de la viscosidad de la medicación, de la edad del paciente, de la técnica de respiración y del estado del nebulizador; con frecuencia son prolongadas (por ejemplo, entre 20 y 40 minutos); si el tiempo se prolonga más de lo habitual, puede ser debido a fallas del filtro, de la ampolla nebulizadora o del compresor.

Se recomienda el uso de solución fisiológica en unidades estériles de 5 cm<sup>3</sup> para prevenir su contaminación.

#### *Limpieza del nebulizador*

Prevenir la contaminación del equipo de terapia respiratoria utilizado en el hogar es un proceso simple y de muy bajo costo, pero de suma importancia.

Siempre, antes de preparar la nebulización, debe realizarse un adecuado lavado de manos, tanto de la persona que la prepara como del paciente.

Luego de la nebulización, se desconectará la ampolla nebulizadora de la manguera, se desarmarán las distintas partes de la ampolla, se limpiará con agua y detergente, enjuagando luego con agua y sumergiéndola en alcohol al 70% durante al menos 3 minutos; posteriormente se dejará secar sobre pañuelo descartable limpio (papel *tissue*). No colocar en heladera.

Realizar la limpieza externa del compresor, con paños limpios y de acuerdo a las indicaciones del fabricante. Cuando no se utiliza el compresor, cubrirlo con una pieza de tela de algodón (nunca con nylon) que será lavada con frecuencia.

#### *a. Broncodilatadores*

Más de un 35% de los pacientes con FQ tiene hiperreactividad bronquial que, en general, es mayor cuanto más leve es el grado de afectación. Los broncodilatadores (por ejemplo, salbutamol) deben indicarse antes de la kinesioterapia y, en ocasiones, antes del ejercicio, administrados mediante ampollas nebulizadoras de tipo jet o aerosol presurizado, con aerocámaras valvuladas. Siempre que sea posible, es importante documentar la respuesta mediante espirometría (antes del broncodilatador y después de él). La frecuencia de administración se incrementará durante las exacerbaciones.

#### *b. Mucolíticos*

La depleción del líquido de la vía aérea, como consecuencia del defecto básico y el aumento de ADN producto de la degradación de los neutrófilos, produce secreciones deshidratadas, altamente viscosas y adherentes, que disminuyen la depuración mucociliar.

De los mucolíticos disponibles, la ADNasa ha demostrado eficacia en la mayoría de los pacientes en el mediano y largo plazo, y su administración diaria (2,5 mg, una vez al día) es parte del tratamiento estándar en pacientes que pueden realizar maniobras inhalatorias en forma adecuada y observan adherencia al tratamiento. Se requiere su administración en forma continua, ya que su suspensión acarrea la pérdida de la mejoría funcional obtenida.

La solución salina hipertónica (4 ml al 7%) puede ser administrada en nebulización, como complemento o único fármaco, dos veces por día, especialmente en los no respondedores a la ADNasa. Por su efecto irritante sobre la vía aérea, siempre requiere broncodilatadores previos.

#### *c. Antibióticos nebulizados*

Los antibióticos nebulizados han demostrado reducir la tasa de deterioro de la función pulmonar, la frecuencia de exacerbaciones con menos hospitalizaciones, la necesidad de antibióticos endovenosos y la carga bacteriana en las secreciones respiratorias.

Por dirigirse directamente al sitio de acción, alcanzan alta concentración en las vías aéreas, con mínima absorción sistémica y escasos efectos colaterales.

Las principales indicaciones son:

- Erradicación de la *infección inicial* por *Pseudomonas aeruginosa*.
- Tratamiento de mantenimiento (supresivo) en la *infección crónica* por *Pseudomonas aeruginosa*.

Se administrará el antibiótico inhalado junto al antibiótico oral si ya se estaba administrando; no se aconseja su uso durante los tratamientos por vía intravenosa en las hospitalizaciones. Se vehiculizarán mediante compresores y ampollas de tipo jet (nunca ultrasónicos) que hayan demostrado efectividad en ensayos clínicos.

En casos particulares pueden utilizarse preparados comerciales para uso intramuscular o intravenoso en nebulización, según solubilidad, disponibilidad, tolerancia, sensibilidad y costo, como por ejemplo: aminoglucósidos y colistín.

#### Tobramicina

Es el antibiótico inhalado de elección en la infección pulmonar crónica por *Pseudomonas aeruginosa*, en pacientes con técnica inhalatoria y adherencia adecuadas. La solución de tobramicina para inhalación es una fórmula libre de preservativos, con osmolaridad, pH, concentración y propiedades para ser nebulizada.

Dosis: 300 mg, dos veces por día, por períodos alternos de 28 días.

Entre los efectos colaterales se observan: tinnitus, disfonía, faringitis y tos. No se ha comunicado toxicidad ótica o renal, ni emergencia de bacterias resistentes a la tobramicina (*B. cepacia*, *A. xylosoxidans*, *S. maltophilia*); sólo una disminución de la sensibilidad de *Pseudomonas aeruginosa* evaluada por concentración inhibitoria mínima (CIM), que no redujo la eficacia clínica del fármaco. Puede asociarse a aumento de los aislamientos de *Cándida albicans* y *aspergillus*.

#### Colistín

Es de elección en el tratamiento de la infección inicial por *Pseudomonas aeruginosa* y puede ser indicado también en la infección pulmonar crónica por dicha bacteria, en todas las edades.

La broncoconstricción es uno de los efectos colaterales posibles y está relacionada con la hipertonidad de la solución antibiótica. Esto puede prevenirse administrándolo en una solución isotónica.

#### Preparación para nebulización

Dosis	Preparación	Frecuencia
50-100 mg	Volumen 4 ml: 2 ml agua destilada + 2 ml solución salina	2 veces por día
50-100 mg	Volumen 2,5 ml: 1,5 ml agua destilada + 1 ml solución salina	2 veces por día

Entre los efectos colaterales se destacan obstrucción bronquial, faringitis y tos. No se han registrado cambios en la CIM ni emergencia de nuevos patógenos (*B. cepacia*, *A. xylosoxidans*, *S. maltophilia*).

#### Otros antibióticos

Se encuentran en distintas fases de estudio nuevas presentaciones de antibióticos para inhalación (tobramicina, colistín, gentamicina, aztreonam, etc.) con el objetivo de lograr mayor eficiencia y disminuir la carga horaria de los tratamientos, de modo de aumentar la adherencia.

#### Secuencia de la terapia inhalatoria

Según requerimiento de cada una de las siguientes estrategias terapéuticas, se sugiere el siguiente orden de secuencia:

- 1°) Broncodilatador.
- 2°) ADNasa y/o solución salina hipertónica.
- 3°) Kinesioterapia respiratoria.
- 4°) Antibiótico aerosolizado.
- 5°) Corticoides inhalados.

### 4. Kinesioterapia del aparato respiratorio (KTR)

#### Introducción

La KTR constituye uno de los pilares fundamentales en el tratamiento del paciente con FQ. Debe iniciarse inmediatamente después de confirmado el diagnóstico de FQ.

Todo centro de atención para pacientes con FQ debe contar con profesionales idóneos y entrenados en kinesioterapia respiratoria.

Existen varias técnicas de KTR que ofrecen una amplia gama de elección y su eficacia es constantemente evaluada a través de estudios clínicos. Es importante que el kinesiólogo enseñe el método que mejor se adapte al paciente y a su familia. Si el paciente comprende la fisiopatología de la enfermedad y percibe el beneficio de realizar el tratamiento en forma diaria, mayor será la probabilidad de que adhiera a la kinesioterapia respiratoria.

La elección de la técnica de KTR dependerá de la edad, cooperación, grado de afectación y grado de las actividades cotidianas del paciente. La KTR debe ser dinámica, flexible y adaptable a la situación particular de cada paciente e, incluso, variable en el mismo paciente dependiendo del estado clínico al momento de realizarla. La frecuencia del tratamiento en general debería ser de *dos sesiones diarias y durante las exacerbaciones se incrementará la cantidad y duración de las sesiones*.

Es recomendable que el paciente realice el

tratamiento en su hogar, de modo de evitar el contacto con otros pacientes. *No se deben realizar sesiones grupales ni compartir los dispositivos de kinesiología.*

La duración de cada sesión dependerá de la edad, del cuadro clínico y de las técnicas aplicadas: puede variar *entre 30 y 60 minutos*. Se recomienda realizar el tratamiento alejado de las comidas para disminuir el riesgo de reflujo gastroesofágico. Las sesiones pueden distribuirse entre la mañana y la noche.

A partir de los 3 años de edad los niños pueden aprender a soplar y toser en forma voluntaria como una forma de iniciarse en los ejercicios respiratorios que realizarán más adelante. Es importante que la sesión de tratamiento de KTR sea placentera. Se la debe incentivar a edades tempranas mediante juegos y evitar la rutina, de modo de obtener sus máximos beneficios.

El equipo profesional acordará y supervisará periódicamente las estrategias de tratamiento para cada paciente en forma individualizada.

La kinesiología respiratoria convencional está contraindicada si el paciente presenta hemoptisis, dolor torácico o broncospasmo. No se debería utilizar la posición de Trendelenburg en menores de 2 años, pues aumenta el riesgo de reflujo gastroesofágico.

#### Técnicas de KTR

- Kinesiología convencional.
  - Ciclo activo de la respiración.
  - Drenaje autogénico.
  - Dispositivos de presión positiva espiratoria: PEP mask, Pari PEP, Thera PEP.
  - Dispositivos de presión positiva espiratoria oscilatoria: Flutter, Acapella, RC Cornet.
  - Dispositivo eléctrico *Thairapy System* o chaleco vibrador.
  - Ejercicios físicos y deportes.
- Kinesiología convencional

Es una terapéutica pasiva para el paciente y comprende: *drenaje postural, percusión (clapoteo o clapping), vibración y tos asistida*. Durante el drenaje postural, el paciente se ubica de forma tal que por acción de la fuerza de gravedad las secreciones de las vías aéreas puedan ser movilizadas y eliminadas a través de la tos y la expectoración.

La percusión consiste en realizar un palmoteo rítmico con la mano ahuecada sobre el tórax del paciente. La vibración se logra colocando las manos sobre la caja torácica y realizando una compresión rítmica durante la exhalación.

- Ciclo activo de la respiración

Método activo en el que el paciente moviliza secreciones bronquiales respirando a volúmenes pulmonares variables (volumen corriente, volumen de reserva espiratoria y volumen de reserva inspiratoria). Consta de tres pasos:

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

#### Control respiratorio:

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

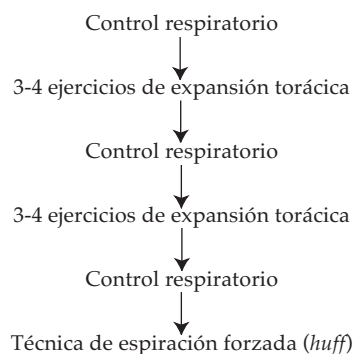
#### Ejercicios de expansión torácica:

Son ejercicios de respiración diafrágica profunda que enfatizan la inspiración nasal, mientras que la espiración es suave y sin esfuerzo. Realizar una apnea por 2-3 segundos permitiendo así el paso del aire a lo largo de los canales colaterales y detrás de las secreciones facilitando así su movimiento durante las respiraciones. Puede ser complementada con maniobras de vibración torácica y/o percusión.

#### Técnica de espiración forzada o *huff*:

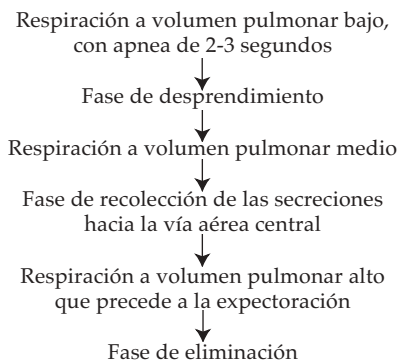
Consiste en realizar 1 ó 2 espiraciones profundas, con glotis y boca abierta sin freno espiratorio, seguidas de una inspiración profunda, seguidas de una tos o *huff*; de este modo, se consigue la eliminación de las secreciones movilizadas. Se pueden realizar a distintos volúmenes pulmonares. El ciclo se repite tantas veces como sea necesario hasta obtener un *huff* o tos con sonido seco, limpio y no productivo.

Esta técnica puede aplicarse en cualquier posición de drenaje y a partir de los 3 años; se aconseja un tiempo mínimo de 30 minutos dos veces por día.



- Drenaje autogénico

Método activo que consiste en respirar a volúmenes pulmonares variables: alto, medio y bajo y espiraciones con glotis, garganta y boca abiertas. Se basa en el principio fisiológico de que el flujo espiratorio es la fuerza que moviliza las secreciones de la vía aérea. Le permite al paciente independizarse, se puede realizar en posición sedente (sentado) o en los distintos decúbitos y puede ser integrado como parte de la rutina kinésica diaria; se comienza a entrenar al paciente en general a partir de los 5-6 años de edad.



- Dispositivos de presión positiva espiratoria  
Máscara PEP (*PEP mask*)

Consiste en una máscara con dos válvulas, una inspiratoria y otra espiratoria que ofrecen resistencias espiratorias variables (10-20 cm de H<sub>2</sub>O). El grado de PEP se monitoriza con un manómetro. Con este dispositivo se busca la ventilación de áreas colapsadas a través de la ventilación colateral, se mejora la distribución del aire pulmonar incrementando el flujo aéreo colateral desde las zonas hiperinsufladas a las hipoventiladas y, secundariamente, movilizar las secreciones responsables de la obstrucción de las vías aéreas; el aire inspirado debe pasar por detrás de las secreciones para que, luego con una aceleración de flujo mediante *huff*, resulten movilizadas. Se recomienda realizar ciclos respiratorios de 10-15 repeticiones con inspiraciones a volumen pulmonar medio y espiraciones prolongadas de 3-5 segundos, luego de cada ciclo se retira la máscara, se realizan 1 ó 2 *huffs* y se repite la secuencia. El tiempo estimado de uso es de 30 minutos y se puede comenzar a utilizar a partir de los 3-4 años.

Sistema PEP Pari

Se combina presión positiva espiratoria con la ampolla nebulizadora, permitiendo acortar los tiempos de la depuración bronquial. El mecanismo

es similar a los arriba descritos y se utiliza mientras el paciente se nebuliza con solución fisiológica y broncodilatador.

- Dispositivos de presión positiva espiratoria oscilatoria  
Flutter

Es un pequeño y cómodo dispositivo terapéutico con el que se genera presión positiva oscilatoria endobronquial, que desprende los tapones mucosos, dilata los bronquios, permeabiliza las zonas obstruidas e inhibe el colapso precoz de los bronquios; se podría considerar como un “*clapping intrabronquial*”. La eliminación de las secreciones movilizadas se realizará mediante *huff* y se puede combinar posiciones de drenaje, *clapping* y Flutter en los distintos decúbitos. Las inspiraciones se realizan por nariz con respiración diafragmática, con mejillas firmes y la espiración se hace a través del dispositivo, cuya inclinación debe tener el ángulo de trabajo óptimo para obtener una mejor vibración de la bolilla de acero que contiene en su interior (que se transmite a la vía aérea). Se recomienda comenzar a partir de los 4 años de edad, con ciclos de 10-15 repeticiones combinadas con *huff* en sesiones de 20 minutos, mínimo dos veces al día o más y las respiraciones pueden ser de volumen alto, medio o bajo. No se recomienda su uso en neumotórax; en rara ocasiones puede aparecer vértigo ligero o entumecimiento alrededor de los labios, que desaparece tras la normalización de la respiración.

Acapella

Dispositivo manual con máscara o boquilla, posee una válvula reguladora para aumentar o disminuir la resistencia; el aire exhalado produce una vibración que se transmite a las paredes de los bronquios generando una presión positiva espiratoria. Se puede colocar en cualquier posición, sin necesidad de buscar en la inclinación el mejor ángulo de trabajo, ya que vibra siempre, independientemente de la posición en que se coloque el dispositivo. Existen 3 modelos, para flujo alto, bajo y el *acapella choice* desarmable.

Recomendaciones:

- Ciclos de trabajo de 10-20 respiraciones combinadas con 1 o 2 *huffs*.
- Se le puede adaptar una ampolla nebulizadora.
- Puede utilizarse con las posturas de drenaje y *clapping*.
- Tiempo total de ejercitación 30 minutos.

RC Cornet

El cornet consiste en un tubo de plástico rígido

y curvo con una banda de goma flexible en su interior. El funcionamiento es muy similar al del Flutter. Produce vibración y efecto PEP en las vías aéreas. El grado de PEP y la vibración pueden alterarse modificando la torsión de la banda de goma. Se puede utilizar en cualquier posición y combinar con ejercicios respiratorios para favorecer la eliminación de secreciones.

#### Oscilación torácica de alta frecuencia

También conocida como terapia VEST (chaleco), consiste de un compresor de aire eléctrico que se conecta a un chaleco inflable. El compresor envía impulsos de aire hacia el interior del chaleco y hace vibrar la pared torácica y los pulmones. Las vibraciones ayudan a movilizar las secreciones dentro de las vías aéreas. Se pueden asociar con las nebulizaciones.

*Las revisiones sistemáticas no han demostrado superioridad de alguna técnica o dispositivo por sobre el resto.*

- Ejercicios físicos y deportes

Es frecuente la limitación de la actividad física debido a la tos y la fatiga, y la intolerancia al ejercicio es un indicador de exacerbación.

Su indicación será tan precoz como sea posible. Los ejercicios físicos se realizarán en forma lúdica en una primera instancia y, posteriormente, como actividad aeróbica con el objetivo de movilizar las secreciones bronquiales, lograr movilidad del tren superior para prevenir o retrasar la evolución de la deformidad torácica, armonizar la postura, promover la adquisición del esquema corporal correcto, fortalecer la cincha abdominal, de modo de ayudar a una mejor efectividad en los ejercicios respiratorios durante la KTR, mejorar la calidad de vida y la integración con los demás.

La actividad física y deportiva debe *considerarse como un complemento y no un sustituto de la KTR diaria*; cualquier actividad que se realice con entusiasmo tendrá una influencia favorable sobre la condición psicofísica del paciente. Es importante inculcar la noción de entrenamiento físico que involucra ritmo, frecuencia, duración, intensidad determinada y con un objetivo específico. Es importante realizar una valoración musculoesquelética y nutricional en cada paciente para programar un plan de trabajo y entrenamiento.

Tener presente la hidratación adecuada al momento de realizar cualquier actividad física, que no debe realizarse cuando el paciente está febril. El equipo profesional evaluará las indicaciones y con-

traindicaciones en cada paciente, así como los exámenes complementarios que se requieran.

La tolerancia al ejercicio es un marcador muy útil para evaluar el curso de la enfermedad.

## 5. Antiinflamatorios

### Macrólidos

La evidencia de las propiedades antiinflamatorias de los macrólidos es ampliamente conocida, ya que inhiben la quimiotaxis de neutrófilos y la producción de mediadores inflamatorios y alginate de *Pseudomonas aeruginosa*. Se asocia a mejoría en la función pulmonar; aun en los que no se obtuvo mejoría funcional, se registró disminución de las exacerbaciones. No se detectó aumento de la incidencia de bacterias resistentes.

*Se recomienda su indicación en los pacientes infectados crónicamente con Pseudomonas aeruginosa, que no responden al tratamiento convencional, a pesar de una adherencia adecuada, durante 4-6 meses y evaluar según resultado clínico y funcional.*

Dosis: Azitromicina:

- 250 mg/día, lunes, miércoles y viernes (en menores de 40 kg).
- 500 mg/día, lunes, miércoles y viernes (en mayores de 40 kg).

### Corticoides

Los corticoides sistémicos (prednisona) se indican en las exacerbaciones graves y por períodos breves. Su uso prolongado ha demostrado importantes efectos colaterales. Una excepción son los lactantes con bronquiolitis grave, en los que se mejora significativamente el pronóstico si se los indica por períodos prolongados (meses).

Los corticoides tópicos pueden ser indicados en pacientes con asma o hiperreactividad de la vía aérea demostrada mediante pruebas de reactividad bronquial.

### Ibuprofeno

El uso de ibuprofeno se asocia a reducción de la tasa de caída de la función pulmonar, pero, según las últimas revisiones sistemáticas, no existen pruebas firmes que demuestren que los AINE pueden reducir la progresión de la enfermedad pulmonar. La necesidad del dosaje de sus concentraciones en sangre dificulta su administración.

## 6. Antibióticos

La infección pulmonar es la principal causa de morbimortalidad en los pacientes con FQ. Los antibióticos disminuyen la carga bacteriana y determinan mejoría de los síntomas y de la función pulmonar.

Son indicados:

- En las exacerbaciones.
- Como terapia supresiva para evitar o disminuir el deterioro en ciertos pacientes con infección crónica.

En las exacerbaciones el tratamiento será precoz. La vía de administración dependerá de la situación: se utilizará la vía oral si la exacerbación es leve o moderada y la intravenosa cuando es grave, el tratamiento oral ha fracasado, o si la bacteria es resistente a los antibióticos orales.

Las bacterias más frecuentes son: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Burkholderia cepacia*, *Achromobacter xylosoxidans* y *Stenotrophomonas maltophilia*. Las exacerbaciones suelen ser desencadenadas por virus (sincicial respiratorio, adenovirus, influenza), micoplasma y clamidia.

Ante una exacerbación respiratoria, en primer lugar se intensificarán las estrategias que favorecen la depuración de la vía aérea (kinesioterapia y broncodilatadores) y se indicarán antibióticos específicos según la bacteriología previa.

Si la exacerbación es grave o si los anteriores esquemas terapéuticos no lograron la mejoría esperada, el tratamiento se indicará por vía intravenosa, hasta que los síntomas agudos se hayan resuelto. Los tratamientos por vía intravenosa deben ser indicados hasta lograr el retorno del paciente a su nivel basal en la evaluación clínica y funcional, generalmente durante 14-21 días, pero podrán ser más prolongados en pacientes con afectación grave.

Se solicitarán cultivos en laboratorios entrenados en la detección de patógenos característicos de pacientes con FQ, que informen la sensibilidad a todos los antibióticos posibles, aunque no siempre las pruebas de sensibilidad *in vitro* se correlacionan con la respuesta *in vivo*. En casos excepcionales puede ser necesario obtener secreciones bronquiales por broncoscopia.

*Es frecuente que al finalizar el tratamiento, especialmente en los pacientes con infección crónica, la bacteria continúe cultivándose en las secreciones bronquiales; esto no debe interpretarse como fallo del tratamiento.*

Los antibióticos no deben ser mezclados en la misma vía de perfusión para evitar su inactivación. En caso de ser necesario emplear la misma guía, se la debe purgar con 30 ml de solución fisiológica. Los antibióticos deben ser diluidos en soluciones isotónicas. Es importante que la administración intravenosa sea intermitente, para no interferir con la actividad normal y aumentar así la posibilidad de movilización de las secreciones.

Deben ser indicados en la dosis máxima permitida, pues no alcanzan buena concentración en las secreciones bronquiales; por ello, las dosis son habitualmente mayores que para otras enfermedades.

Cuando sea necesario, y siempre que sea posible, se deberá dosar la concentración de aminoglicósidos y vancomicina en plasma.

En la elección del tratamiento con antibióticos se debe considerar que:

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

*Staphylococcus aureus:*

En los primeros años de la vida es el patógeno predominante. Cada paciente debe ser considerado individualmente para el tratamiento de las exacerbaciones por *Staphylococcus aureus*. Pueden utilizarse varios antibióticos (ver cuadro en la página 26), aunque la elección debiera depender preferentemente del antibiograma. No debe indicarse tratamiento profiláctico, ya que ha demostrado aumentar la prevalencia de *Pseudomonas aeruginosa*.

*Pseudomonas aeruginosa:*

Produce la infección pulmonar crónica más grave 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 tratamiento antibiótico, aunque no se cumpla con los criterios de exacerbación: se indicará una quinolona por vía oral y colistín nebulizado (ver a. Recomendación en página 26).*

Se ha demostrado pérdida de la función pulmonar una vez que la infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa* se ha establecido. Por este motivo, el diagnóstico y tratamiento precoz del primer aislamiento constituyen un momento único para evitar o postergar la infección crónica, lo cual mejora la evolución clínica de los pacientes.

*Pseudomonas aeruginosa* se convierte al fenotipo mucosoide aproximadamente 6-8 meses después del primer aislamiento. El objetivo del tratamiento precoz es la erradicación del germen antes de que esto ocurra. Diversos estudios demuestran que la erradicación es posible en el 80% de los pacientes tratados.

a. Recomendación ante el primer aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa*

Se deben realizar cultivos de esputo cada 2-3 meses y al inicio de toda exacerbación respiratoria, para detectar precozmente la aparición de *Pseudomonas*. Si existe la posibilidad puede realizarse dosaje de anticuerpos anti-*Pseudomonas aeruginosa*; su utilidad radica en la identificación del microorganismo antes de su primer aislamiento.

Ante el primer aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa*:

- Si el paciente no presenta una intercurencia grave que requiera tratamiento endovenoso, se sugiere la administración de antibiótico por vía oral más antibiótico inhalado y se indicará: ciprofloxacina 30 mg/kg/día durante 3-4 semanas, más colistín nebulizado 50-100 mg/día, dos veces por día, durante 3 meses.
- Si el paciente presenta una exacerbación grave que requiera tratamiento intravenoso, se lo realizará durante 2-3 semanas de acuerdo a la sensibilidad, y se continuará durante 3 meses con colistín nebulizado en las dosis descriptas.

Tratamiento para *Staphylococcus aureus*

Antibiótico	Dosis mg/kg/día (dosis máxima día)	Vía y frecuencia	Efectos colaterales
TMP-SMX	8-12 (640 mg TMP)	Oral o EV c/12 h	Hipersensibilidad, fiebre, síndrome de Stevens-Johnson. Neutropenia, anemia, plaquetopenia. Trastornos gastrointestinales.
Eritromicina	50 (2 g)	Oral c/6-8 h	Náuseas, vómitos, diarrea y alergias. Hipoacusia reversible. Rara vez, hepatitis colestática transitoria, más común con el estolato.
Cefalexina	100	Oral c/6-8 h	Alergias transitorias.
.....	.....	.....	Náuseas y vómitos.
Cefalotina	(3 g)	EV c/6 hs	
Clindamicina	30-40	Oral c/6-8 h	Náuseas, vómitos, diarrea, colitis pseudomembranosa por supresión de flora normal ( <i>C. difficile</i> ). Leucopenia, eosinofilia. Anafilaxia.
+	.....	.....	
Rifampicina <sup>1</sup>	20	Oral c/12-24 h	Rara vez, efectos gastrointestinales, hematológicos. Hepatitis colestática. Coloración naranja de orina y lágrimas.
Clindamicina	30-40 (2,4 g)	Oral o EV c/6-8 h	Náuseas, vómitos, diarrea, colitis pseudomembranosa por supresión de la flora normal ( <i>C. difficile</i> ). Anafilaxia.
Teicoplanina <sup>2</sup>	10-15 (400 mg)	EV o IM c/24 h	Dolor local, fiebre, vómitos, neutropenia. Disminuir dosis en daño renal.
Vancomicina <sup>2</sup>	40 (2 g)	Infusión de 60 min, c/8-12 h	Flebitis con infusiones rápidas. Síndrome del "cuello rojo". Hipotensión. Fiebre y exantema. Neutropenia. Puede producir ototoxicidad o nefrotoxicidad.
Linezolid <sup>3</sup>	30 (1,2 g)	Oral o EV c/8 h < 12 años c/12 h > 12 años	Vómitos, diarrea. Cefalea.

<sup>1</sup> La rifampicina debe asociarse a eritromicina o clindamicina.

<sup>2</sup> Debe usarse sólo en pacientes con *Staphylococcus aureus* metilino-resistente.

<sup>3</sup> Debe usarse sólo en pacientes con *Staphylococcus aureus* con sensibilidad disminuida a vancomicina.

- Se asume erradicación de *Pseudomonas aeruginosa* con al menos 3 cultivos negativos consecutivos en un período de 6 meses. Si luego de considerarla erradicada, se presenta nuevamente en los cultivos, se debe repetir el tratamiento previamente descrito.

b. Tratamiento supresivo

En la mayoría de los pacientes, la infección es iniciada por cepas no mucoides. La producción de alginatos –exclusiva de la FQ– genera la presencia de formas mucoides de *Pseudomonas aeruginosa*, variedad fenotípica de imposible erradicación; con la evolución, la mayoría de las cepas serán de este tipo. Esta transición a la variante mucóide se relaciona con el incremento de anticuerpos anti-*Pseudomonas* y determina una infección crónica que se asocia a mayor deterioro pulmonar y peor pronóstico.

Se considera *infección crónica* a la presencia de *Pseudomonas aeruginosa* en al menos 3 cultivos en un período de 6 meses.

El objetivo del tratamiento supresivo es minimizar el deterioro clínico funcional en los pacientes con infección crónica.

Se administrarán antibióticos por vía intravenosa cada 3-4 meses y antibióticos aerosolizados en meses alternos (tobramicina) o en forma continua (colistín). Se recomienda este régimen en los pacientes con afectación moderada-grave con alta

densidad bacteriana en las secreciones bronquiales o aquellos con deterioro clínico progresivo a pesar de una buena adherencia al tratamiento.

Complejo *Burkholderia cepacia* (CBC)

Se ha evidenciado un aumento en el número de aislamientos en nuestro medio. Para su detección se deben utilizar medios de cultivos selectivos específicos. Su identificación es dificultosa y requiere métodos bioquímicos y moleculares, y muchas veces su confirmación en centros de referencia internacionales. En función de los análisis fenotípicos y genotípicos se ha dividido en la actualidad en nueve especies genómicas (genomovares) que representan el complejo de *Burkholderia cepacia*.

En general se asocia a un mayor y rápido deterioro de la función respiratoria, especialmente, en adolescentes y adultos. Algunos pacientes infectados por *Burkholderia cenocepacia* (genomovar III) desarrollan lo que se ha denominado Síndrome cepacia, caracterizado por deterioro rápido de la función pulmonar, bacteriemia, fiebre y óbito. Sin embargo, la mayoría de los pacientes pueden estar infectados con CBC sin mostrar deterioro del estado clínico.

Una vez aislada debería indicarse tratamiento con antibióticos, según antibiograma; la mayoría de los expertos recomienda combinaciones sinérgicas de antimicrobianos combinando 2 o 3 dro-

Tratamiento para *Pseudomonas aeruginosa*

Antibiótico	Dosis mg/kg/día (dosis máxima día)	Vía y frecuencia	Varios
Ceftazidime +	150-300 (12 g)	EV c/6-8 h	Eritemas cutáneos fugaces. Colitis pseudomembranosa. Trastornos gastrointestinales.
Amikacina	15-30 (1,5 g)	EV c/ 8-12 h	Ototoxicidad y nefrotoxicidad. Bloqueo neuromuscular.
Piperacilina +	200-300 g	EV c/ 6 h	Fiebre y reacciones alérgicas (exantema, prurito). Flebitis, leucopenia.
Tazobactam	400 (18 g)		
Imipenem Cilastatina	50-100 (4 g)	EV, IM c/6-8 h	Similar a otros betalactámicos. Reacciones neurológicas, como convulsiones o alucinaciones, con mayor riesgo en niños, RN o afecciones del SNC. Flebitis. Eosinofilia. Hepatotoxicidad.
Meropenem	60-120 (6 g)	EV, IM c/6-8 h	Similar a imipenem. Ventaja: menor resistencia bacteriana e incidencia de convulsiones.
Ciprofloxacina	30 (EV: 800 mg VO 1,5 g)	Oral y EV c/12 h	Intolerancia gastrointestinal. Cefalea. Artralgia. Exantema.
Aztreonam	150 (6 g)	IM, EV c/6-8 h	Eosinofilia. Flebitis. Exantema. Aumento de transaminasas.

gas. El meropenem es el más activo de los agentes contra *B. cepacia* y puede asociarse a TMP-SMX o ciprofloxacina. Otros antibióticos con actividad demostrada *in vitro* son minociclina, cloranfenicol y ceftazidime. Este germen es intrínsecamente resistente a los aminoglucósidos. No se ha establecido un tratamiento estándar ideal. Es fácilmente transmisible entre los contactos, por lo que deben extremarse las medidas de control de infección.

#### *Haemophilus influenzae*

Puede producir colonización crónica y deterioro de la función pulmonar. Es una bacteria difícil de cultivar, tanto por sus altos requerimientos nutritivos como por la presencia de *Pseudomonas aeruginosa*. Se debe sospechar cuando en el examen microscópico se observen diplococos gramnegativos, aunque luego no desarrollen en el cultivo habitual. Se indicará tratamiento específico ante una exacerbación (ver cuadro al pie).

#### *Stenotrophomonas maltophilia*

El principal factor predisponente para su aparición es la exposición previa a antibióticos y la presión selectiva de cursos repetidos de antimicrobianos antipseudomonas, a los que estos microorganismos son frecuentemente resistentes. Actualmente, no está definido su rol en la enfermedad pulmonar. Los patrones de resistencia *in vitro* difieren considerablemente entre los centros y los resultados de las pruebas de sensibilidad pueden no predecir correctamente la respuesta al tratamiento

clínico. No se ha establecido un tratamiento estándar ideal. TMP-SMX y ticarcilina-ácido clavulánico, administrados solos o en combinación son los únicos agentes con actividad terapéutica consistente. Minociclina tiene actividad *in vitro*, pero la experiencia clínica es limitada. Importa saber, las pruebas de sensibilidad *in vitro* pueden mostrar resultados que contrastan con la respuesta clínica, esto es especialmente relevante para TMP-SMX cuyas tasas informadas de resistencia *in vitro* llegan hasta el 81% con adecuada respuesta terapéutica. La dosis indicada de TMP-SMX es de 15-20 mg/kg/día.

#### *Achromobacter xylosoxidans*

Su patogenicidad no está bien definida; se ha asociado con infección crónica y exacerbación aguda y frecuentemente se lo aísla en pacientes coinfectados con *Pseudomonas aeruginosa*. Es resistente a múltiples antibióticos; los más activos son: cloranfenicol, minociclina, ciprofloxacina, imipenem y meropenem.

#### *Candida albicans*

La colonización no es frecuente, aunque puede cultivarse en forma aislada y tiene escasa significación.

#### *Aspergillus*

Es frecuente su aislamiento de secreciones bronquiales, aunque no reviste patogenicidad. La enfermedad invasiva es extremadamente rara; se presenta con mayor frecuencia en pacientes con tras-

Tratamiento para *Haemophilus influenzae*<sup>1</sup>

Antibiótico	Dosis mg/kg/día	Vía y frecuencia	Varios
Amoxicilina con clavulanato <sup>2</sup>	40-50	Oral, EV c/8 h	Candidiasis oral, en zona del pañal. Exantemas morbiliformes, pápulas. Trastornos gastrointestinales. Colitis seudomembranosa.
Amoxicilina	50	Oral c/8 h	Candidiasis oral, en zona del pañal.
Ampicilina	100	EV c/6 h	Vómitos. Diarrea. Glositis. Exantemas morbiliformes.
Cefuroxime	EV:150 VO: 40	EV - Oral c/12 h	Hipersensibilidad. Nefrototoxicidad y hemorragia poco frecuente a dosis habituales.
TMP-SMX	10 TMP	Oral c/12 h	Exantema alérgico y fiebre. Síndrome de Stevens-Johnson. Neutropenia y anemia. Trombocitopenia. Trastornos gastrointestinales.
Cefotaxime	150-200	EV c/ 6 h	Eritemas cutáneos fugaces. Colitis seudomembranosa. Neutropenia y anemia hemolítica.
Ceftriaxona	50-80	EV, IM c/12 h	Diarrea. Barro biliar. Urticaria. Leucopenia y trombocitopenia.

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

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

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

Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA): Es una reacción alérgica a largo plazo frente a *Aspergillus*. La incidencia de ABPA oscila en el 1-10%. Su detección precoz depende de una alta sospecha clínica y de la búsqueda sistemática; el más común es *Aspergillus fumigatus* (Af).

Criterios diagnósticos:

- Deterioro agudo o solapado no atribuible a otra etiología (sibilancias, fiebre, malestar, secreciones bronquiales espesas y oscuras, hemoptisis, disminución de la función pulmonar).
- Anormalidades nuevas o recientes en radiografía de tórax o TAC (infiltrados pulmonares >1 cm de diámetro, tapones mucosos, bronquiectasias y colapso segmentario).
- Anticuerpos precipitantes contra Af o IgG sérica contra Af.
- Ig E sérica total elevada (> 500 o 1.000 U/ml).
- Prueba cutánea inmediata o IgE específica contra Af (RAST) elevadas (10-100 veces).
- Eosinofilia.
- *Aspergillus fumigatus* cultivado en secreciones.

Tratamiento:

- ABPA alérgica: El tratamiento de las exacerbaciones de la ABPA está orientado a reducir los síntomas agudos y evitar la fibrosis en la fase terminal. Se indican corticoides (0,5-2 mg/kg/día de prednisona) durante 2 semanas con descenso paulatino posterior. Algunos estudios demostraron que itraconazol es efectivo como terapia conjunta y permite reducir la dosis de corticoides, disminuye los niveles de IgE y mejora la función pulmonar. Ante respuesta lenta o escasa a los glucocorticoides, recaídas, dependencia o toxicidad por ellos debe indicarse itraconazol, 5 mg/kg/día, por vía oral (máximo 400 mg/día) durante 3-6 meses, monitorizando la función hepática y, si es posible, los niveles séricos. Cuando la dosis diaria supera los 200 mg debe administrarse cada 12 h.

*Micobacterias atípicas*

Son organismos del ambiente que se encuentran en el suelo, polvo y sistemas de agua potable. Su prevalencia en FQ ha sido comunicada en un 3-30%; los más frecuentemente aislados son *M. avium* y *M. abscessus*. Diferenciar entre colonización e infección es difícil, pero ante un paciente con aislamientos repetidos y síntomas persistentes a pesar de un tratamiento antimicrobiano adecuado y buena adherencia, debe considerarse su tratamiento.

Criterios diagnósticos:

- Múltiples cultivos de secreciones respiratorias (esputo, lavado gástrico, BAL) positivos para la misma especie de micobacterias.
- Signos y síntomas respiratorios (fiebre, mal estado general, aumento de volumen del esputo con características purulentas francas, anorexia o pérdida de peso) o disminución del VEF<sub>1</sub>, que no responde al tratamiento antimicrobiano convencional.
- TAC de tórax de alta resolución: nódulos periféricos pequeños o en brote de árbol, enfermedad cavitaria que progresa a través del tiempo.

El tratamiento deberá ser con varias drogas y administrado por tiempo prolongado.

*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.

Las infecciones respiratorias virales (adenovirus, virus sincicial respiratorio, influenza, etc.) revisten la mayor importancia y suelen predisponer a la infección bacteriana o aun actuar sinérgicamente con la colonización crónica. Son desencadenantes frecuentes de exacerbaciones. Pueden producir cuadros graves y de larga duración, especialmente en los primeros años de la vida, con importante morbilidad, que requieren tratamiento con corticoides sistémicos por tiempo prolongado.

La administración de anticuerpos monoclonales contra VSR podría ser de valor en la prevención, aunque aún no hay estudios que hayan evaluado su eficacia.

## 7. Normas de control de infección

Cada centro especializado debe tener una política de control y vigilancia de las infecciones cruzadas. Es importante conocer el mapa bacteriológico de cada institución. Se debe capacitar al personal de los centros de salud y a los familiares sobre las medidas de control de infección y revisarlas en cada consulta.

- Debe realizarse una buena higiene del centro; es menester eliminar las salas de espera y las visitas innecesarias al centro.
- Los pacientes deben utilizar barbijos antes de su ingreso al centro.

- La segregación de pacientes en cohortes se establecerá de acuerdo a la bacteriología, concurriendo en días diferentes (sin *Pseudomonas* y con infección intermitente por *Staphylococcus* o *Haemophilus influenzae* / Infección crónica por *Pseudomonas* sensible / *Burkholderia cepacia* / *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina - SAMR- / *Pseudomonas* multirresistente). Los pacientes con *B. cepacia* deberían ser asistidos en un consultorio diferente o, en su defecto, al final del día.
- El adecuado lavado de manos es la base de las medidas de control de infecciones, tanto del personal como del paciente. Deberá realizarse con jabón líquido neutro seguido de alcohol al 70%.
- Los pacientes deberán cubrirse la nariz y la boca durante los accesos de tos o estornudos con pañuelos descartables que deberán desecharse.
- Las habitaciones del hospital deberán ser bien ventiladas y no compartidas con otros pacientes con FQ.
- No se compartirán los nebulizadores, dispositivos de kinesioterapia y oxigenoterapia entre los pacientes, así como juguetes, libros, etc.
- Los pacientes deben lavarse las manos antes de la realización de las espirometrías y se utilizarán filtros descartables para los estudios de función pulmonar.
- La kinesioterapia respiratoria debe ser supervisada en un área separada. *No deben realizarse sesiones grupales de pacientes.* Los kinesiólogos deben tomar precauciones higiénicas apropiadas para prevenir la contaminación de sus manos y ropa.
- Los nebulizadores deberán lavarse con agua y detergente para eliminar los restos de secreciones y enjuagarse con abundante agua. Se sumergirán en alcohol al 70% por 3-5 minutos para desinfectarlos y se dejarán secar al aire.
- Los hospitales deben seguir las guías de control de infección para el SAMR y aislar los pacientes con infección crónica por SAMR.

## 8. Internación domiciliaria

Cuando la evaluación del equipo multidisciplinario lo considere, los tratamientos podrán ser realizados en el domicilio.

La medicación intravenosa puede implementarse por los métodos habituales: agujas de tipo "butterfly", catéteres cortos. La elección del acceso venoso dependerá de: edad del paciente, duración del tratamiento y experiencias previas. Los catéteres venosos incluyen los que son totalmente

implantables y los de inserción periférica; en general, se utilizarán estos últimos mediante inserción percutánea.

Los catéteres totalmente implantables deben ser reservados para pacientes con serias dificultades con los accesos venosos que requieren cursos repetidos de antibióticos por vía parenteral.

## X. TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES

### 1. Insuficiencia respiratoria aguda

Cuando exista insuficiencia respiratoria aguda se deberá:

- Intensificar el régimen de tratamiento de la enfermedad pulmonar (kinesioterapia, antibióticos endovenosos).
- Usar dosis mayores de antibióticos antipseudomónicos y antiestafilocócicos aun si éstos no fueran recuperados en el cultivo.
- Intentar una serie breve de corticoides sistémicos.
- Investigar patógenos inusuales o presencia de complicaciones que puedan ser causa del deterioro de la función respiratoria.
- Administrar oxígeno en la concentración adecuada para lograr una PaO<sub>2</sub> mayor de 60 mm Hg, evitando siempre la supresión del estímulo que produce la hipoxemia.
- Evaluar la posible existencia de hipoxemia nocturna en pacientes con oximetría diurna menor de 92% o en presencia de hipertensión pulmonar o insuficiencia cardíaca derecha.

### 2. Insuficiencia respiratoria crónica. Oxigenoterapia domiciliaria

La terapéutica con oxígeno (O<sub>2</sub>) mejora la calidad de vida y previene la progresión de la hipertensión pulmonar y el desarrollo de *cor pulmonale*. Como la oxigenoterapia se usaba tradicionalmente en las etapas finales de la enfermedad, los pacientes y sus familias pueden percibir su uso como un signo de mal pronóstico. El impacto psicosocial de este hecho no debe subestimarse; corresponde explicar la importancia del O<sub>2</sub> como "una medicación más" dentro del tratamiento.

*Indicaciones:*

- Saturación < 90% en aire ambiente.
- PaO<sub>2</sub> < 60 mmHg.
- Caída documentada de la saturación durante el ejercicio, la alimentación, la kinesioterapia, el sueño.
- Hipertensión pulmonar.
- Corazón pulmonar crónico.

*Administración:*

Existen tres sistemas disponibles para la administración de oxígeno suplementario (*ver* Consenso de oxigenoterapia domiciliaria en Pediatría: *Arch Argent Pediatr* 2005;103(6):535-544):

- Concentradores: usados principalmente para oxigenoterapia continua de bajo flujo. Requieren energía eléctrica para su funcionamiento, por lo que deben indicarse con un tubo de oxígeno gaseoso de reserva. 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. Permite la deambulación y se indican en pacientes con actividad conservada (escuela, trabajo, etc.).
- 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 o máscaras. 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 3-6 meses. El paciente debe ser informado acerca de los riesgos que suponen los aumentos “no autorizados” de los flujos (supresión del estímulo hipóxico en pacientes con hipercapnia crónica). Durante la administración de O<sub>2</sub> es conveniente monitorear la potencial retención aumentada de dióxido de carbono.

**3. Asistencia respiratoria mecánica**

Si existe una causa “potencialmente reversible” del fallo respiratorio (enfermedad aguda o tratamiento subóptimo) se indicará el ingreso a asistencia respiratoria mecánica (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 no invasiva con máscara (BIPAP)*

La ventilación no invasiva mediante máscara nasal y presión positiva es de utilidad en pacientes con insuficiencia respiratoria global; mejora el intercambio gaseoso y los síntomas de disnea sin

alterar demasiado la calidad de vida. Contraindicación: neumotórax reciente, pólipos nasales.

**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 mayor 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; su origen es 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 ayudar a localizar la lesión y serán necesarios estudios hematológicos (hemograma, hemoglobina y/o hematocrito y plaquetas, KPTT, protrombina, grupo y factor sanguíneo) y de función hepática, así como de muestras de secreciones bronquiales para el estudio microbiológico.

El manejo de urgencia de la hemoptisis consiste en:

- Calmar al paciente (a veces sedación). Apoyo psicológico.
- Suspender drogas potencialmente hemorrágicas 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 intravenosa.
- Continuar con la kinesioterapia respiratoria en forma regular y evitar la percusión torácica durante 24 h.

En general, los episodios de hemoptisis se superan 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:

- Broncoscopia: puede ayudar a localizar el sangrado.
- Angiografía bronquial selectiva: si persiste el sangrado podrá intentarse la embolización terapéutica de las arterias sangrantes.
- La lobulectomía es necesaria en aquellos pacientes cuyo sangrado lobular se ha identificado y no se controla con la embolización.

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

### 5. Neumotórax

El neumotórax (NTX) espontáneo –que se produce por ruptura de bullas subpleurales– es generalmente un signo de enfermedad avanzada. Su incidencia aumenta con la edad y sugiere enfermedad pulmonar grave. Pueden ser *asintomáticos* pequeños y *sintomáticos* (dolor, disnea) a tensión, cuyo tratamiento es quirúrgico.

El colapso pulmonar completo es raro, pero es conveniente hospitalizar al paciente durante las primeras 24 h para su observación, aun cuando esté asintomático.

El sitio de colocación del tubo de drenaje es variable; una buena elección es 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, analgesia oral subsiguiente y antibióticos. Se tratará de continuar con la kinesioterapia respiratoria en la medida de lo posible, y asegurar una analgesia adecuada: es útil entrenar al paciente en realizar respiraciones profundas con pausa inspiratoria, monitoreando la saturación de O<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. luego de una semana o más no hay signos de resolución junto a una pérdida continua de aire,
- b. las recurrencias son comunes (>50% ipsolaterales 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 toracoscopia, que deben ser evaluadas en centros con experiencia y complejidad adecuadas.

### 6. La cirugía pulmonar en la fibrosis quística

#### Cirugía localizada

Considerarla en las atelectasias o condensaciones pulmonares muy localizadas, con el resto del parénquima pulmonar en mejores condiciones.

Antes se deberá intensificar el tratamiento estándar (ATB y kinesioterapia) o puede intentarse la instilación broncoscópica de ADNasa (2,5 mg en 10 ml de solución fisiológica).

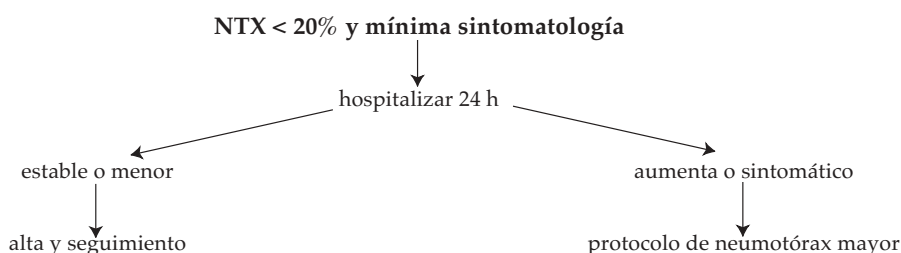
Se trata de segmentectomías o lobulectomías paliativas. Su indicación principal es mejorar la calidad de vida. No está indicada en los pacientes con compromiso moderado o grave.

#### 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<sub>1</sub> < 30% - Pa O<sub>2</sub> < 55 mmHg - Pa CO<sub>2</sub> > 50 mmHg.
- Caída abrupta de la función pulmonar en un breve período.



Los siguientes aspectos deben ser analizados con el grupo familiar:

- El paciente y la familia deben estar enterados de las implicancias del trasplante (complicaciones inmediatas, mediatas y tardías, inmunosupresión de por vida, controles periódicos, con procedimientos invasivos programados, toxicidad de la medicación, aparición de nuevas enfermedades, como síndrome linfoproliferativo). El trasplante no es una cura sino, más bien, un procedimiento de rescate que permite en algunos pacientes una mejor calidad de vida, pero que presenta una alta morbimortalidad.
- Tanto el paciente como los padres, además de conocer las implicancias del trasplante y sus complicaciones, deben aceptar el trasplante como una posibilidad terapéutica.
- Deben comprender que no todos los pacientes que están en lista llegan a ser trasplantados.
- El paciente y la familia deben ser capaces de sostener la adherencia al tratamiento luego del trasplante.

*Contraindicaciones del trasplante pulmonar*

Absolutas:

- Insuficiencia renal.
- SIDA.
- Tuberculosis activa.

- Corticoides en altas dosis (> 20 mg/día de prednisona).

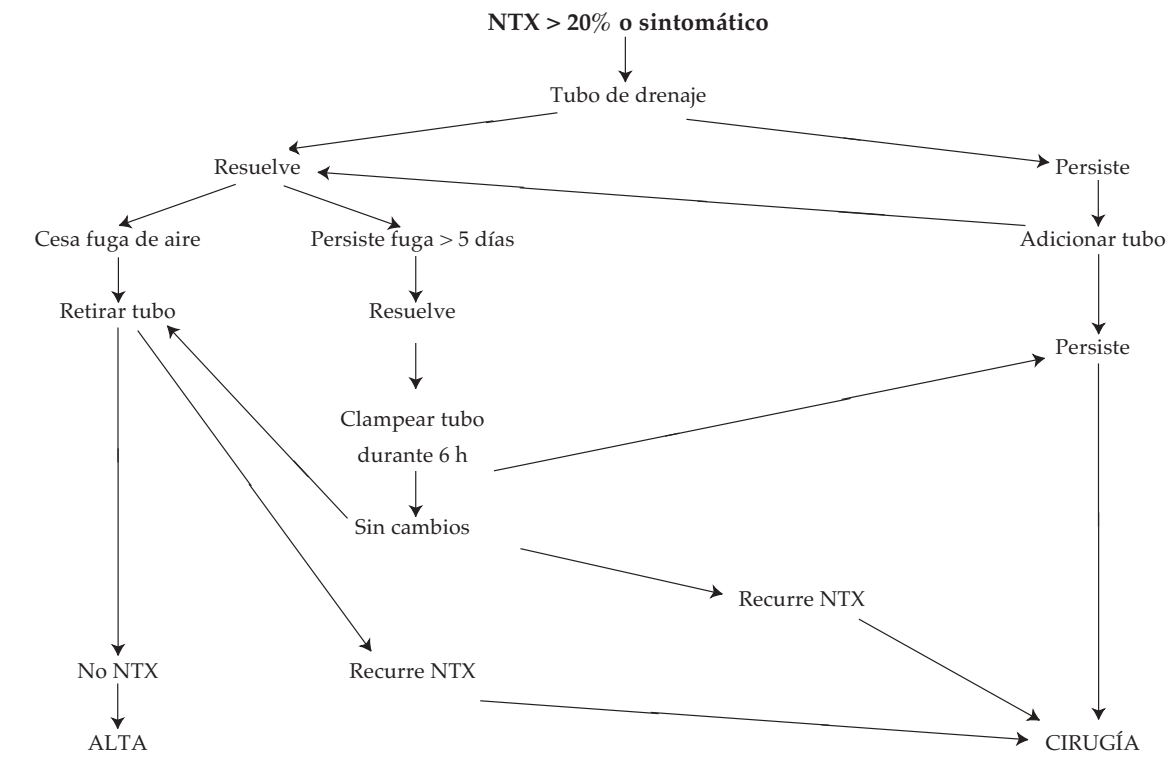
Relativas:

- Insuficiencia hepática.
- Cirugía torácica previa.
- Diabetes mellitus.
- *Aspergillus fumigatus* en secreciones bronquiales.
- *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente.
- *Burkholderia cepacia*.
- Asistencia respiratoria mecánica.
- Desnutrición grave.
- Infecciones extrapulmonares.

La toracotomía previa no constituye por sí misma un criterio de exclusión, como tampoco la no coincidencia serológica donante/receptor.

Dada la alta mortalidad postrasplante que presentan los pacientes con *Burkholderia cepacia* (especialmente el genotipo III) y ARM, muchos centros de trasplante toman estas como contraindicaciones absolutas.

El protocolo de evaluación pretrasplante requiere admisión hospitalaria y consulta con los diferentes servicios intervinientes en el procedimiento. Una de las mayores dificultades es la obtención de donantes adecuados, lo cual es una limitación importante en la cantidad de trasplantes realizados anualmente.



## XI. ASPECTOS NUTRICIONALES Y GASTROENTEROLÓGICOS

El estado nutricional adecuado en pacientes con FQ ha sido relacionado con una menor progresión de la enfermedad respiratoria, mejor calidad de vida y mayor sobrevida; sin embargo, la desnutrición continúa siendo un problema que afecta a un importante número de pacientes en nuestro medio.

Es necesario considerar que *no existen razones para aceptar el déficit nutricional como parte de la enfermedad*, ya que los genotipos de FQ no codifican para talla baja, retraso de la pubertad o falla de crecimiento.

Los centros de atención deben incluir asistencia nutricional y gastroenterológica como parte del tratamiento de rutina.

### 1. Valoración del estado nutricional

La evaluación del crecimiento y desarrollo se realizará en cada consulta. Una evaluación nutricional completa debe incluir: datos antropométricos, análisis de la composición corporal, estado de desarrollo puberal, evaluación bioquímica, aspectos psicosociales, de la conducta alimentaria y, fundamentalmente, la adherencia del paciente a las recomendaciones nutricionales y a la ingesta de enzimas pancreáticas. Dicha evaluación se realizará al menos cada 3 meses hasta los dos años de edad y luego, 1 vez al año en forma independiente a los controles pediátricos habituales.

La evaluación antropométrica será expresada en peso (P), talla (T), relación peso/talla (P/T: porcentaje de peso ideal para la talla) (Tablas SAP/OMS) e Índice de Masa Corporal (IMC= peso/talla<sup>2</sup>) (CDC/OMS). Estos datos deben ser registrados en curvas que permitan analizar la evolución individual de cada paciente y expresarse en términos de puntaje Z para compararlos con datos de referencia.

La talla de los padres aporta información útil para analizar si la estatura de un niño que está dentro de los percentilos más bajos, expresa una influencia genética o bien representa algún grado de desnutrición crónica.

El desarrollo puberal está frecuentemente retrasado en pacientes con FQ debido, en la gran mayoría de los casos, a fallo de crecimiento o deficiencias nutricionales. Es aconsejable realizar una evaluación del desarrollo (estadios de Tanner) a partir de los 9 años en las niñas y de los 10 años en los varones.

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.

Dentro del diagnóstico del estado nutricional se debe considerar a los pacientes en *riesgo nutricional*; tal proceder permite realizar indicaciones de terapéutica nutricional precoz (ver Tabla al pie).

La evaluación de la composición corporal puede realizarse mediante la medición de la circunferencia braquial y el pliegue tricúspital.

Es aconsejable realizar un dosaje de vitaminas liposolubles y de los depósitos de hierro en forma anual.

### 2. Recomendaciones nutricionales

No existe un método exacto para establecer los requerimientos de energía de un individuo. La ingesta energética de cada paciente se evaluará en base al crecimiento adecuado y a los depósitos grasos. En general, el *aporte calórico total se establecerá entre el 120 y 150% de la ingesta dietética recomendada (RDI)*, con un aporte de grasas que represente el 40% del total de calorías.

Las recomendaciones para el aporte proteico no han sido bien establecidas; en general, se recomienda una ingesta proteica un 15-20% mayor que la RDI, lo cual se logra con una dieta libre y equilibrada.

Requerirá especial atención el crecimiento de los lactantes en el primer semestre, sobre todo si son alimentados exclusivamente con leche materna, pues pueden presentar signos de hipoproteïnemia y alcalosis metabólica hiponatrémica. Se res-

TABLA. Valoración del estado nutricional

Estado nutricional	Talla	P/E	P/T	IMC	Indicación
		0-2 años	0-2 años	2-20 años	
Adecuado	normal	≥ 90%	> 90%	> 25 Pc	Controles de rutina
En riesgo	< al potencial	≥ 90%,	90-85%	10-25 Pc	Evaluación
	genético	sin ganancia o pérdida de peso			Suplementación dietética
Desnutrición	< 5 Pc	< 90%	< 85%	< 10 Pc	Rehabilitación nutricional

petarán las etapas normales del desarrollo para la introducción de semisólidos y de otros alimentos, haciendo hincapié en la ingesta de comidas ricas en calorías y proteínas.

La evaluación de la dieta a través del interrogatorio, o bien mediante un recordatorio de tres días, es una herramienta útil para corregir malos hábitos alimentarios, mejorar la calidad calórica y lograr una adecuada indicación de las enzimas pancreáticas.

### 3. Valoración de la malabsorción

Un 85-90% de los pacientes presenta insuficiencia pancreática exocrina (IP) y requiere suplementos enzimáticos. 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 la elastasa-1 en materia fecal, prueba de Van de Kamer, dosaje de quimotripsina (cada 3 meses en el primer año y anualmente en niños mayores). La mejor metodología para evaluar el resultado de la prueba de Van de Kamer es expresarlo en términos de balance de grasas o coeficiente de absorción.

a. Para realizar el diagnóstico inicial de malabsorción se utilizarán:

#### *Elastasa-1 en materia fecal*

Presenta alta especificidad y sensibilidad. El paciente puede estar recibiendo enzimas pancreáticas. Los valores inferiores a 100 µg/g de materia fecal se asocian con insuficiencia pancreática.

#### *Quimotripsina*

Los valores inferiores a 13 U/gramo de materia fecal sugieren alteración en la función pancreática. El paciente no debe recibir enzimas pancreáticas por lo menos durante 5 días antes de la prueba.

#### *Van de Kamer*

Recolección de materia fecal durante 72 h sin toma de enzimas.

#### *Esteatócrito ácido*

Valores superiores a 4% deben ser corroborados con otras pruebas más sensibles para el diagnóstico (sin que el paciente reciba enzimas).

Otro método que puede orientar al diagnóstico de malabsorción es el:

*Análisis microscópico de la materia fecal (Sudán).*

b. El seguimiento clínico puede realizarse mediante la evaluación de:

- Dolor abdominal.
- Intolerancia a alimentos grasos.
- Características de las deposiciones.
- Distensión abdominal.
- Estado nutricional.
- Balance de ingesta y excreción de grasas (Van de Kamer).

### 4. Uso de enzimas pancreáticas

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 UI de lipasa por cápsula en forma de microtabletas o microesferas con cubierta entérica. Nunca deben romperse los gránulos y debe recordarse que se inactivan por exposición al calor, la humedad o la luz.

El método más práctico consiste en administrar enzimas según el peso del paciente.

*Debe comenzarse con:*

- 1.000 U lipasa/kg peso/comida en menores de 4 años.
- 500 U lipasa/kg peso/comida en mayores de 4 años.

En las colaciones se administrará la mitad de la dosis. Deben evitarse las comidas pequeñas numerosas.

Los lactantes deberán recibir entre 2.000 y 4.000 unidades de lipasa por cada 120 ml de fórmula o en cada toma de leche materna, lo que equivale a 450 - 900 unidades de lipasa por gramo de grasa ingerido. 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 ingiere 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 en busca de causas relacionadas con la baja respuesta.*

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.*

En pacientes que requieren altas dosis de enzimas debe considerarse la posibilidad de hiperacidez gástrica; en tales casos, la administración de bloqueantes  $H_2$  permite disminuir el elevado requerimiento enzimático.

Debe recomendarse que no queden restos de enzimas en la boca, pues irritan la mucosa; se informará sobre su tiempo de efectividad (30-40 minutos), por lo que deben ser administradas preferentemente al comienzo de la comida. En los casos en que el tiempo de ingesta sea muy prolongado, la dosis puede fraccionarse al comienzo y en la mitad de la comida. Las enzimas no deben ser mezcladas en las fórmulas lácteas, ni pasarse a través de sondas.

### 5. 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:
  - Pobre ajuste de la dosis de enzimas sobre comidas ricas en grasas.
  - Excesivo número de colaciones con inadecuada toma de enzimas.
  - Toma excesiva de jugos.
  - La creencia familiar de que no son necesarias con algunos tipos de alimentos.
2. Pobre adherencia al tratamiento:
  - Dificultades en la administración a lactantes.
  - Factores psicológicos-sociales en la etapa escolar.
  - Bajo apoyo de instituciones educacionales.
  - Negación al tratamiento durante la adolescencia.
  - La necesidad de no mostrarse diferente a sus pares.
  - Deseo de perder peso.
3. Presencia de patologías gastrointestinales asociadas a la FQ:
  - Hiperacidez gástrica.
  - Reflujo gastroesofágico.
  - Malabsorción de lactosa.
  - Parasitosis, especialmente giardiasis.
  - Síndrome del intestino corto.
  - Enfermedad celíaca.
  - Enfermedades inflamatorias intestinales.
  - Sobredesarrollo bacteriano.
  - Enfermedad biliar.

### 6. Recomendaciones para el manejo nutricional

En cada control, deben efectuarse recomendaciones dietéticas especialmente en las etapas de mayores dificultades en el crecimiento:

- El primer año a partir del diagnóstico.
- Los primeros 2 años de vida.
- El período peripuberal (mujeres de entre 9 y 16 años, varones de entre 12 y 18 años).
- Etapas de alta actividad.
- Exacerbaciones infecciosas, más aun 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. Es prudente tratar de no crear tensión excesiva sobre la necesidad de recibir dietas hipercalóricas.

Se debe recordar que los pacientes con FQ presentan alto riesgo de desarrollar déficit de ácidos grasos esenciales, por lo cual *no debe limitarse a ninguna edad la ingesta de lípidos.*

#### *Alimentación materna:*

Los lactantes con alimentación materna pueden crecer normalmente recibiendo 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 metabólica.

La indicación, en casos en que se detecte fallo de crecimiento, será la suplementación con fórmulas modificadas dentro del primer semestre de vida. Debe monitorearse el nivel de proteínas plasmáticas y de electrolitos, sobre todo en los primeros 3 meses de la vida. En épocas de calor se recomendarán suplementos de sodio (3-4 mEq/kg/día) y se realizarán controles de excreción de sodio urinario en una toma de orina aislada.

#### *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 quienes no progresen adecuadamente, se evaluará el uso de fórmulas sin lactosa o bien, hidrolizado de proteínas. Es adecuado incluir sal en la dieta del lactante en las primeras papillas. Se recomendará no usar alimentos con almidón cuya cocción sea insuficiente.

*Niños de 2-5 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 6-12 años:*

En la etapa escolar y de eventos sociales (cumpleaños, competencias, etc.) comienzan las dificultades por el hecho de sentirse diferentes 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 importante requerimiento energético debido a la alta velocidad de crecimiento, el desarrollo endocrino y el alto grado de actividad física. La infección respiratoria crónica es común en esta etapa, lo que aumenta el requerimiento energético.

El retraso del desarrollo que acompaña a un estado nutricional deficitario crea un importante estrés en los varones. En las mujeres, el deseo de ser delgadas se acompaña de una inadecuada alimentación. Debe realizarse un estricto monitoreo del crecimiento para detectar, precozmente, trastornos de la conducta alimentaria comunes en esta etapa y las recomendaciones deben establecerse en un franco diálogo con los pacientes.

*Suplementos vitamínicos y minerales*

Los pacientes con insuficiencia pancreática deberán recibir suplementos de vitaminas A, D, E y K. Las vitaminas deben ser administradas con algún alimento que requiera enzimas pancreáticas.

La ingesta de calcio se adecuará a las recomendaciones para cada edad y deberán recibir suplementos de hierro según los esquemas habituales

para niños sin FQ; se recomienda suplementación de zinc en aquellos pacientes con malabsorción grave o falla de crecimiento.

**7. Guía para el apoyo nutricional**

En todos los casos y en forma rutinaria es menester realizar recomendaciones para mejorar la calidad energética de los alimentos en las diferentes etapas. Estas indicaciones se realizarán en base a los hábitos individuales de cada paciente. 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 socioeconómicos están firmemente ligados a la enfermedad crónica y ejercen una notoria repercusión sobre la nutrición. En una evaluación integral del paciente estas áreas serán tenidas en cuenta para futuras decisiones terapéuticas.

Las comidas constituyen una situación estresante para las familias de un paciente con FQ en base a las recomendaciones dadas por el equipo de salud. Es importante informar que *se debe evaluar la evolución del crecimiento a largo plazo más que el resultado concreto de cada comida.*

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

Cuando no se logre una adecuada respuesta nutricional mediante las recomendaciones mencionadas, se indicarán productos comerciales de alta densidad calórica, con la intención de que éstos no reemplacen a las comidas habituales.

*Evaluación de las comorbilidades*

En el paciente que presenta falla de crecimiento se deben evaluar la conducta alimentaria y las comorbilidades asociadas a la FQ. Los principales factores asociados al deterioro nutricional que merecen considerarse ante la necesidad de una intervención nutricional son: infecciones pulmonares o de los senos paranasales inadecuadamente

TABLA. Dosis recomendadas de vitaminas liposolubles para pacientes con FQ e insuficiencia pancreática

	0 - 12 meses	1 - 3 años	3 - 8 años	> 8 años
Vitamina A (IU)	1.500	5.000	5.000 - 10.000	10.000
Vitamina D (IU)	400	400 - 800	400 - 800	400 - 800
Vitamina E (IU)	40 - 50	80 - 150	100 - 200	200 - 400
Vitamina K (mg*)	0,3 - 0,5	0,3 - 0,5	0,3 - 0,5	0,3 - 0,5

\* No existen guías adecuadas sobre la dosis de vitamina K; la dosis debe ser ajustada según los parámetros de coagulación y los niveles de PIVKA-II.

tratadas, reflujo gastro esofágico, diferentes grados de intolerancia a la glucosa, causas de malabsorción no relacionadas con insuficiencia pancreática, inadecuado tratamiento kinesiológico, baja adherencia al tratamiento enzimático.

#### *Indicaciones de apoyo nutricional*

Las indicaciones de intervención nutricional estarán destinadas a pacientes en riesgo o bien con desnutrición establecida.

Cada indicación deberá ser discutida en forma grupal por el equipo tratante para establecer el momento oportuno en cada paciente.

Se considerará el apoyo nutricional en aquellos pacientes que cumplan alguno de los siguientes criterios:

- Menor de 1 año: con falta de progreso adecuado por un lapso de 2 meses o recuperación sin una velocidad adecuada.
- Menor de 5 años: peso/ talla inferior al 85% del ideal, pérdida de peso durante 2 meses o estancamiento del peso por 2-3 meses.
- Entre 5 a 18 años: peso/ talla inferior al 85% del ideal, pérdida de peso durante más de 2 meses o estancamiento en la ganancia de peso durante 6 meses.
- Mayor de 18 años: peso/ talla inferior al 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.

#### *Suplementos orales*

Las intervenciones nutricionales deben comenzar con un exhaustivo análisis de la dieta y recomendaciones de 6 ingestas diarias hipercalóricas. Si no se logra el objetivo nutricional se indicarán suplementos orales de alta densidad calórica comerciales. Dichos suplementos deben considerarse como fuentes adicionales de nutrientes y nunca como reemplazos de las comidas habituales.

#### *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. Una decisión semejante debe ser compartida con todo el equipo tratante y la familia y es aconsejable que se realice por tiempos prolongados. Las familias de-

ben contar con la información sobre este tipo de tratamientos desde que se establece el diagnóstico.

Distintos estudios han observado los siguientes beneficios:

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 a trasplante.

El soporte nutricional enteral no debe instituirse en el período terminal de la enfermedad si la indicación de trasplante no ha sido considerada.

Antes de indicar alimentación enteral debe considerarse:

- Valoración de la tolerancia a la glucosa.
- Aceptación del método por el paciente y la familia.
- Garantizar la continuidad del tratamiento en domicilio.

#### *Vías de acceso:*

Las sondas nasogástricas pueden ser utilizadas en pacientes menores de 2 años y por períodos cortos (menos de 3 meses), debiendo utilizarse sondas de uso prolongado (silastic).

En pacientes mayores de 2 años y por un período superior a los 3 meses se sugiere utilizar gastrostomías realizadas, preferentemente, por vía percutánea endoscópica y con posterior colocación de botón para alimentación enteral. La hipertensión portal es una contraindicación para su realización. En el proceso se evaluará el estado de la mucosa esofágica para considerar la utilización de la técnica adecuada en quienes presenten lesiones por reflujo gastroesofágico.

La yeyunostomía no ha demostrado ser un acceso útil por las frecuentes complicaciones malabsortivas.

#### *Fórmulas*

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

Para aumentar el contenido energético se han sugerido suplementos de triglicéridos de cadena

media o los 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 h.

En quienes 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 ha 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 encuentran el reflujo gastroesofágico, que deberá ser adecuadamente tratado, la irritación local en el lugar del ostoma y la intolerancia a los carbohidratos. Otra serie de complicaciones son las relacionadas 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 del crecimiento grave y malabsorción grave. No existen pruebas suficientes para recomendar su uso por tiempo prolongado.

### **8. Trastornos hidroelectrolíticos**

Los trastornos en los electrolitos constituyen la base fisiopatológica de la enfermedad. La pérdida aumentada de sal a través del sudor se expresa en diferentes síndromes; su persistencia lleva a la alcalosis metabólica crónica, especialmente en lactantes, en quienes la ingesta limitada de agua, asociada a temperaturas ambiente elevadas, constituyen factores de riesgo para su desarrollo. Se presentan con anorexia y vómitos, que pueden llevar a la deshidratación y el *shock*.

El estado ácido-básico revelará alcalosis metabólica hiponatémica, hipoclorémica e hipopotasémica. El tratamiento consiste en reposición de fluidos y corrección del déficit de electrolitos con altos aportes de sodio, cloro y potasio para corregir la alcalosis. Es importante prevenir esta com-

plicación mediante la adición de sal en la dieta (2-4 mEq/kg/día) y evitar los excesos de temperatura. Asimismo, quienes realizan una actividad física importante deben recibir suplementos.

## **XII. PATOLOGÍAS GASTROINTESTINALES**

### **1. Constipación**

Se trata de una manifestación frecuente asociada 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. En los casos que no respondan podrá usarse polietilenglicol (PEG 3.500/4.000) a dosis de 0,5 gramos/kg de peso. *La dosis de enzimas habitual de cada paciente no deberá ser modificada.*

### **2. Síndrome de obstrucción intestinal distal (SOID)**

Se presenta como un cuadro suboclusivo, con masa palpable a nivel de hipocondrio derecho por la acumulación de materia fecal espesa en íleon, ciego y colon. También debe sospecharse esta entidad ante sintomatología leve (dolor abdominal, distensión y trastornos evacuatorios).

El diagnóstico diferencial se establecerá con apendicitis, abscesos apendiculares, invaginación, enfermedad de Crohn y colonopatía fibrosante. La radiografía simple de abdomen es útil como método diagnóstico, permite observar acumulación de materia fecal en el cuadrante inferior derecho, con evidencias de obstrucción o sin ellas. La ecografía puede ser útil para el diagnóstico diferencial.

El tratamiento consistirá en hidratación abundante, sonda nasogástrica y polietilenglicol a una dosis de 1-2 gramos/kg con una velocidad de infusión de 20 ml/kg/h, hasta un total de 4-6 litros en niños mayores o enemas con sustancias osmolares. Este tipo de indicaciones merece un estricto control del estado de hidratación y deberán consultarse con un centro de referencia.

### **3. 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 de todas las capas de la pared de la última porción del recto. Los factores predisponentes son: malabsorción, desnutrición y constipación.

El prolapso recurrente indica absorción mal controlada y, en general, es reversible. El tratamiento quirúrgico es excepcional; debe ser tenido en cuenta cuando se acompaña de hemorragia digestiva baja.

#### 4. Colonopatía fibrosante

Es una entidad en la que se producen estenosis colónicas y que se ha asociado a la ingesta de enzimas pancreáticas de alta concentración, o bien, al consumo de altas dosis. Debe considerarse especialmente en niños menores de 12 años, que reciben más de 6.000 U de lipasa/kg/comida por más de 6 meses, que han tenido íleo meconial, síndrome de obstrucción intestinal distal o enfermedad inflamatoria intestinal. El uso de laxantes también puede 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 mediante colon por enema, que permite observar zonas de estenosis. En la endoscopia se evidencia adelgazamiento de la mucosa y eritema; y en la biopsia, fibrosis de la lámina propia.

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

#### 5. Reflujo gastroesofágico

Su incidencia es alta, especialmente en pacientes con afectación pulmonar avanzada producto del aumento del gradiente abdomino-torácico (tos, kinesioterapia) y la relajación del esfínter esofágico inferior. Cuando existan signos y síntomas de enfermedad por reflujo, el paciente será evaluado por el gastroenterólogo, tanto en los aspectos de su motilidad como de las características de la mucosa esofágica.

El tratamiento médico consistirá en la indicación de inhibidores de la bomba de protones; los más usados son omeprazol, lanzoprazol y esomeprazol, a dosis de 1-2 mg/kg. En casos de patología esofágica grave pueden asociarse los bloqueantes H<sub>2</sub> - ranitidina combinada con inhibidores.

El tratamiento quirúrgico debe reservarse para pacientes refractarios al tratamiento médico y será una decisión discutida en el grupo tratante.

#### 6. Enfermedad hepática

Con frecuencia existe algún tipo de alteración, ya sea detectada por las pruebas de laboratorio o la ecografía. La manifestaciones hepáticas son: colestasis neonatal, hígado graso, hipertensión portal y, a nivel biliar: microlitiasis, dilatación vesicular, colelitiasis, colangiocarcinoma.

Se debe realizar un cuidadoso examen clínico en cada consulta y controles de laboratorio y ecografía Doppler anuales. La esplenomegalia se asocia a hipertensión portal. Ante alteraciones persistentes el paciente deberá ser derivado pre-

cozmente al hepatólogo.

Para las alteraciones consistentes en elevación enzimática, colestasis neonatal y litiasis vesicular podría indicarse ácido ursodeoxicólico (20-30 mg/kg/día en 2 dosis diarias). No se recomienda su indicación como profilaxis. La enfermedad hepática exige ajustar las dosis de vitaminas liposolubles.

#### 7. Pancreatitis

Los pacientes con suficiencia pancreática están en riesgo de desarrollar pancreatitis crónica o recurrente, en ausencia de otros factores que la precipiten. El diagnóstico y tratamiento no difiere del indicado para otras etiologías. Cuando se transforma en crónica puede llevar a la insuficiencia pancreática.

### XIII. ÍLEO MECONIAL

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

El diagnóstico temprano, el manejo clínico, la decisión quirúrgica oportuna y el apoyo nutricional postoperatorio 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  $\Delta F508$  la probabilidad es del 22%; en los heterocigotas para esa mutación es del 16%.

#### Cuadro clínico

El diagnóstico puede hacerse por ecografía a partir de la 16<sup>a</sup> semana de gestación. Es frecuente hallar imágenes hiperecoicas en íleon terminal, dilatación del intestino delgado, no visualización de la vesícula, volumen de líquido amniótico aumentado, ascitis o calcificaciones.

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

Las asas delgadas pueden simular el colon, por lo que sólo la realización de un colon por enema confirmará el diagnóstico de microcolon. Pueden existir calcificaciones peritoneales 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 y síndrome del meconio espeso.

*Tratamiento*

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

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

En el íleo meconial complicado (perforación, vólvulo, etc.) se indicará cirugía e instilación con polietilenglicol 1:4. El soporte nutricional es fundamental en esta etapa y, sobre todo, si el paciente se encuentra ostomizado.

*Es importante su detección y tratamiento precoz para evitar el tratamiento quirúrgico, que agrega morbilidad a esta manifestación.*

**XIV. DIABETES**

La diabetes relacionada con la FQ (DRFQ) se manifiesta más comúnmente en la adolescencia y la adultez, con leve predominio en el sexo femenino, en relación con la mutación ΔF 508 y en pacientes con insuficiencia pancreática.

Las alteraciones del metabolismo de la glucosa se observan desde etapas más tempranas y pueden acentuarse en períodos de interurrencias infecciosas o con el uso de corticoides. La DRFQ se debe a un déficit de secreción de insulina. Se ha descrito cierta resistencia periférica a la insulina en pacientes con FQ.

**Criterios diagnósticos**

Se utilizan los mismos criterios diagnósticos que para otros tipos de diabetes:

- Glucemia en ayunas  $\geq 126$  mg/dl en dos ocasiones o más.
- Glucemia en ayunas  $\geq 126$  mg/dl más una glucemia casual  $\geq 200$  mg/dl.
- Hallazgos casuales de glucemias  $\geq 200$  mg/dl en dos ocasiones o más, 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 prueba de tolerancia a la glucosa (1,75 g/kg de glucosa oral, máximo de 75 g) permite reconocer

cuatro categorías de alteraciones del metabolismo de la glucosa:

	Glucemia en ayunas	Glucemia a las 2 h
Tolerancia normal a la glucosa	$\leq 110$ mg%	$\leq 140$ mg%
Intolerancia a la glucosa	$< 126$ mg%	141-199 mg%
Diabetes sin hiperglucemia en ayunas	$< 126$ mg%	$\geq 200$ mg%
Diabetes con hiperglucemia en ayunas	$\geq 126$ mg%	$\geq 200$ mg%

La diabetes en la FQ puede ser intermitente y requerir tratamientos episódicos con insulina durante las exacerbaciones infecciosas. No existen hasta el momento indicaciones de tratamiento o manejo dietético en pacientes con intolerancia a la glucosa o diabetes sin hiperglucemia en ayunas.

**Criterios de pesquisa**

Es necesaria una *determinación de glucemia anual en todos los pacientes con FQ*. Si el valor es  $\geq 110$  mg/dl se recomienda repetir, y si persiste alterado, realizar una prueba de tolerancia oral a la glucosa, independientemente de la edad.

Se realizará una PTOG anualmente a los pacientes FQ mayores de 10 años o a quienes presenten situaciones de riesgo:

- Polidipsia/poliuria.
- Fracaso en la rehabilitación nutricional a pesar de adecuadas intervenciones.
- Baja velocidad de crecimiento.
- Retraso puberal.
- Caída inexplicable de la función pulmonar.

La hemoglobina glicosilada no debe ser usada como método de pesquisa. En niños menores de 10 años la DRFQ es muy rara, por lo que debe hacerse el diagnóstico diferencial con la diabetes de 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. *El tratamiento de la diabetes con hiperglucemia en ayunas en pacientes con FQ es la insulina*. La glucemia ideal será de 100-140 mg/dl en el momento de acostarse. La mayoría la requiere para las comidas y, en muy bajas dosis, durante la noche. Para pacientes con alimentación enteral nocturna, una combinación de NPH - 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 la FQ; si ocurre, debe investigarse diabetes de tipo I. La hipoglucemia es una complicación secundaria al tratamiento con insulina. La familia y el paciente deben aprender a conocer los síntomas.

### Complicaciones a largo plazo:

- En cada visita:  
controlar tensión arterial, examen de miembros inferiores y pies, búsqueda de signos de neuropatía periférica.
- Cada 3 meses:  
dosaje de hemoglobina glicosilada.
- Una vez al año:  
examen ocular, examen de orina en busca de albuminuria, lipidograma.

### Manejo nutricional en la DRFQ con hiperglucemia en ayunas

Los objetivos son:

En niños: el peso debe mantenerse en un 100-120% del ideal.

En adultos: el IMC debe oscilar en 21-25 kg/m<sup>2</sup>.

La ingesta de calorías será la recomendada para pacientes sin diabetes, así como la administración de vitaminas, minerales y sal. No debe realizarse restricción en la ingesta de lípidos. Las decisiones de suplementos enterales y parenterales se tomarán dentro del marco 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 oscilar en un 40-50% del total de calorías, con ajuste de la dosis de insulina.

### Manejo del paciente con DRFQ sin hiperglucemia en ayunas

Son pacientes con riesgo de desarrollar hiperglucemia en ayunas. Deben ser monitoreados por un equipo especializado en diabetes cuatro veces al año, debiéndose realizar 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 ayunas. Si hay sintomatología, se considerará la terapia insulínica para mantener una glucemia postprandial menor a 200 mg/dl a las 2 h.

### Manejo del paciente con intolerancia a la glucosa

Si la tolerancia a la glucosa se encuentra alterada se recomienda interconsulta con diabetólogo infantil. No están indicadas las restricciones alimentarias.

## XV. ENFERMEDAD ÓSEA

La enfermedad ósea asociada a la FQ es un proceso complejo y de origen multifactorial, que se expresa como osteopenia u osteoporosis. El diagnóstico de osteopenia y osteoporosis está arbitrariamente fijado según la Densidad Mineral Ósea (DMO) medida por absorciometría radiológica de doble energía (DEXA, por su sigla en inglés):

- Osteoporosis: DMO es menor de -2,5 DE (99,8% de la población) para la edad y sexo.
- Osteopenia: DMO entre -1 DE y -2,5 DE.

Entre los factores que contribuyen a su presentación se encuentran: baja ingesta de calcio, vitaminas D y K y su malabsorción, nutrición inadecuada, baja actividad física, retraso puberal, hipogonadismo, uso de corticoides, inflamación crónica, enfermedad hepática asociada y diabetes.

La realización de una DEXA basal se recomienda ante la presencia de:

- Pubertad retrasada.
- Malnutrición (peso menor del 90% del ideal).
- Diabetes.
- Enfermedad pulmonar moderada/grave.
- Candidatos a trasplante de órganos y postrasplantados.
- Uso de drogas asociadas a pérdida ósea: glucocorticoides sistémicos por períodos prolongados (mayor de 90 días), acetato de medroxiprogesterona, heparina.
- Fracturas no traumáticas.
- Luego de los 18 años, si no se hizo previamente.

La DEXA debería repetirse:

- Cada 5 años: si los valores de puntaje T o Z son mayores de -1.
- Cada 2-4 años: si los valores son de -1 a -2.
- Anualmente o cuando esté clínicamente indicado, o hasta la estabilidad o mejoría si el puntaje Z o T es menor de -2, o si se utilizan glucocorticoides, en postrasplantados o con pérdida ósea documentada.

En niños, los resultados de la DEXA deben ser interpretados por tablas de puntaje Z adecuadas para edad y sexo, y deberían corregirse los valores según el tamaño corporal y el desarrollo puberal para poder interpretar correctamente los datos.

En la edad pediátrica, la DEXA de columna y fémur debería realizarse en pacientes:

- mayores de 8 años con antecedentes de fracturas no traumáticas,
- con enfermedad pulmonar grave,

- candidatos a trasplante de órganos,
- postrasplante,
- que usan altas dosis de corticoides,
- con retraso puberal,
- con fallo del crecimiento y
- con diabetes.

El laboratorio incluye el monitoreo anual de las concentraciones de calcio, fósforo, PTH y 25OHD.

El tratamiento consiste en el restablecimiento de un adecuado estado nutricional, la adecuación de la ingesta de calcio, vitaminas A y D y en recomendaciones para la realización de actividad física.

Una vez diagnosticada la enfermedad ósea, el paciente debe ser derivado a un especialista para su adecuado seguimiento y tratamiento.

## XVI. ORGANIZACIÓN DE LA ATENCIÓN

Se ha demostrado la importancia de la atención de los pacientes en centros especializados en Fibrosis Quística y su incidencia positiva en el pronóstico de la enfermedad. Se requieren recursos humanos, laboratorio pulmonar y planta física adecuada.

El director médico debe ser un pediatra neumonólogo o internista neumonólogo. Además, deberá contar con: especialista en nutrición, kinesiólogo, gastroenterólogo, enfermera, trabajadora social y psicoterapeuta. El centro contará además con un laboratorio entrenado en microbiología y prueba del sudor y servicios de interconsulta (cardiología, ORL, cirugía, hepatología).

- El laboratorio pulmonar debe ser apto para realizar oximetría de pulso y espirometría.
- La frecuencia de los controles será de al menos 4 visitas anuales, con controles más frecuentes durante el primer año de vida.
- Es de suma importancia el rol del médico pediatra de cabecera o internista local, quien colaborará en la asistencia y contención del paciente y su familia, y mantendrá una comunicación fluida con el centro.
- Se deben extremar las medidas de control de infección en los centros.

## XVII. ADOLESCENCIA

- La asistencia de los adolescentes con FQ reviste ciertas particularidades. En esta etapa algunas complicaciones son más frecuentes que en los niños; ciertos aspectos psicosociales y temas relacionados con la sexualidad y reproducción cobran especial importancia en esta etapa.
- Merecen una especial atención desde el punto de vista nutricional, pues existe una alta de-

manda energética, asociada a una alta velocidad de crecimiento, desarrollo endocrino y altos niveles de actividad.

- La incidencia de neumotórax, diabetes, enfermedad ósea y síndrome de obstrucción intestinal distal aumenta con la edad.
- La edad referida por los pacientes y sus padres como la apropiada para comenzar a discutir los aspectos de la sexualidad y reproducción se encuentra entre los 12 y 15 años; se deben incluir tópicos como la infertilidad (con hincapié en su diferencia respecto de la impotencia), prácticas sexuales seguras, rol del análisis de semen y opciones reproductivas. La pubertad retrasada es común en los pacientes con FQ.

## XVIII. TRANSICIÓN

Con el aumento de la sobrevida y del número creciente de pacientes mayores de 18 años es necesaria la creación de centros de adultos y su transferencia desde los centros pediátricos. La transición debe desarrollarse en forma natural, lenta, como parte de un proceso con acuerdo, compromiso y convencimiento entre ambos grupos, de profesionales y de la familia. La concurrencia de los médicos de adultos al centro pediátrico para asistir en forma conjunta parecería ser la estrategia más exitosa. El momento surgirá de una decisión compartida y no debe depender sólo de la edad, aunque en la mayoría de los casos se da alrededor de los 18 años.

## XIX. ESTADIO FINAL

Uno de los momentos cruciales es definir clínicamente si el paciente se encuentra en el estadio terminal de su enfermedad; es decir, cuándo la muerte es inevitable 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. Es preciso que los cuidados sean lo suficientemente flexibles y estén en relación directa con el afectado y su familia. Se deben evitar los tratamientos innecesarios y cruentos.

Los criterios para realizar la consulta con el equipo de cuidados paliativos en pacientes en este estadio incluyen (1 o más):

- Enfermedad pulmonar grave.
- Corazón pulmonar.
- Hipoxemia en reposo bajo oxigenoterapia.
- Hipercapnia.
- Pérdida progresiva de peso.
- Taquicardia en reposo.

La prioridad es calmar el dolor y controlar los síntomas. Se deberá evaluar su presencia a través de la entrevista, la observación y el examen físico. Su tratamiento debe considerar las causas, mecanismos e intensidad. Dentro del tratamiento no farmacológico se incluyen las medidas de apoyo, cognitivas, conductuales y físicas. Entre los fármacos disponibles se incluyen los AINE, opioides y adyuvantes (anticonvulsivantes, antidepresivos, corticoides, benzodiazepinas y relajantes musculares). Los opioides se indicarán de acuerdo a la intensidad del dolor y no por el estadio de la enfermedad.

El tratamiento de la disnea abarcará el uso de opioides, benzodiazepinas, oxigenoterapia.

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 cuando no se tengan las respuestas. El paciente debe tener la posibilidad de expresar sus sentimientos y sentirse comprendido y acompañado.

Otro aspecto a discutir es dónde prefiere el paciente y la familia pasar estos momentos, si 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, tal decisión no implica el abandono por parte del equipo de cuidado. Las ventajas de que el paciente cumpla su 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 el viejo apotegma "*curar a veces, aliviar frecuentemente, acompañar siempre*".

## XX. VADEMECUM

### Antiinflamatorios

Sistémicos: azitromicina, ibuprofeno, prednisona.

Tópicos: budesonide, fluticasona.

### Antimicrobianos

*Orales o parenterales:*

Aminopenicilinas: amoxicilina, amoxicilina-ácido clavulánico, ampicilina.

Cefalosporinas: cefalexina, cefalotina, cefuroxima, cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima.

Carboxipenicilina: ticarcilina, carbenicilina.

Monobactámicos: aztreonam.

Carbapenémicos: meropenem, imipenem.

Macrólidos: azitromicina, eritromicina, claritromicina.

Aminoglucósidos: gentamicina, amikacina, tobramicina.

Quinolonas: ciprofloxacina, levofloxacina.

Sulfonamidas: trimetoprima-sulfametoxazol.

Lincosaminas: clindamicina, rifampicina.

Afenicoles: cloranfenicol.

Glucopéptidos: vancomicina, teicoplanina.

Linezolid.

Piperazilina-tazobactam.

*Inhalados:*

Tobramicina, colistina.

*Antimicóticos*

Itraconazol, fluconazol, anfotericina.

Nistatina.

*Antiparasitarios*

Mebendazol, metronidazol, furazolidona.

### Vacunas

Antigripal.

Antineumocócica.

Antihepatitis, antivaricela.

### Broncodilatadores

Salbutamol.

### Mucolíticos

Alfa dornasa (ADNasa)

Solución salina hipertónica 7%.

### Vehículo para nebulizar

Solución fisiológica.

### Nebulizadores jet

Compresor a diafragma. Tamaño de partículas 0,5-5 micrones.

### Ampolla nebulizadora

Ampolla plástica con pieza bucal o máscara facial.

Descartables.

Reutilizables.

### Fuentes de oxígeno

Concentradores de oxígeno.

Oxígeno líquido.

Tubos de oxígeno.

Tubos de transporte, con ahorrador de oxígeno.

### Cánulas de oxígeno

Nasales para la administración de oxígeno, descartables, pediátricas y para adultos.

### **Sistema de ventilación no invasiva**

BiPAP.

### **Dispositivos de kinesioterapia**

Flutter.

Máscara PEP.

Acapella.

RC Cornet.

Chaleco vibrador.

### **Enzimas pancreáticas**

Unidades de lipasa.

4.000 U.

4.500 U.

12.000 U.

18.000 U.

20.000 U.

25.000 U.

### **Vitaminas y oligoelementos**

A, D, E, K con zinc (gotas y comprimidos).

Multivitamínico con minerales + vitamina E.

Vitamina K (oral e inyectable).

Calcio.

Vitamina D.

### **Reductores del pH gástrico**

Hidróxido de aluminio.

Hidróxido de magnesio.

Bloqueantes H2: ranitidina-cimetidina.

Inhibidores de la bomba de protones: omeprazol, lanzoprazol, esomeprazol.

### **Proquinéticos:**

Cisapride.

Metoclopramida.

Ácido ursodeoxicólico.

### **Suplementos nutricionales**

Fórmulas hipercalóricas líquidas o en polvo.

Maltodextrina.

Triglicéridos de cadena media.

### **Fórmulas lácteas**

Maternizadas.

Modificadas.

Especiales:

Sin lactosa.

Hidrolizados de proteínas.

### **Bombas de infusión**

Para alimentación enteral y parenteral, con registro de volumen límite, volumen infundido y dosificación en ml/hora.

### **Guías para alimentación enteral**

Juegos de infusión descartables, estériles, no mecánicos, para infusión de alimentación, compatibles para utilizar en bombas de infusión.

### **Dispositivo para alimentación gástrica**

Botón para gastrostomía.

### **Sondas para alimentación enteral**

Nasogástricas: estériles, descartables.

Gástrica: siliconadas, de tipo Levine, radiopacas.

### **Catéteres**

Venosos centrales semiimplantables, siliconados, radiopacos.

Venosos centrales de inserción periférica (PICC).

Venosos periféricos de teflón.

Totalmente implantables.

Guías de suero, agujas, jeringas.

### **Antidiabéticos**

Insulina.

### **Fibras medicamentosas**

Lactulosa.

Bifidosa.

### **Sustancias hiperosmolares**

Polietilenglicol.

### **Analgésicos**

AINE: paracetamol, ibuprofeno.

Opiáceos débiles: codeína.

Opiáceos fuertes: morfina.

### **Diuréticos**

Furosemida, espironolactona-amiloride.

### **Medicación postrasplante**



## Apéndice 2

### PRUEBA DEL SUDOR

#### *Método con técnica de Gibson y Cooke*

Equipamiento y materiales para toma de muestra:

- Sistema para iontoforesis de 22,5 V con miliamperímetro incorporado con una escala de 0-5 miliamper (mA).
- Balanza analítica de precisión con sensibilidad de 0,1 mg (0,0001 g).
- Solución de nitrato de pilocarpina (USP) de 0,2-0,5% p/v en agua desionizada (solución estable durante 3 meses a 4°C y 1 mes a temperatura ambiente).
- Solución de ácido sulfúrico 0,02 N en agua desionizada.
- Electrodo de acero inoxidable o cobre con superficie libre de irregularidades, de tamaños que se adapten a la curvatura del antebrazo, por ejemplo: 2,5 cm x 2,5 cm, 3,8 cm x 3,8 cm.
- Otros: pesafiltros o recipientes con cierre hermético, gasa o papel de filtro libre de iones, bandas de goma elástica o con abrojo, pinza, tijeras, polietileno, agua desionizada, lija esmeril de grano fino o lana de acero para limpieza de los electrodos, cinta adhesiva, gasas.

La metodología comprende las siguientes etapas:

- Estimulación de la secreción sudoral por iontoforesis con pilocarpina.
- Colección de la muestra en soporte de gasa o papel de filtro.
- Análisis cuantitativo de la concentración de cloruros o cloruros y sodio.
- Interpretación bioquímica de los resultados.

#### **Procedimiento**

##### *Estimulación de la secreción sudoral por iontoforesis con pilocarpina*

No se requiere dieta o preparación especial antes o durante la realización de la prueba.

- El área de elección para provocar la sudoración es la cara interna del antebrazo, previa higiene con agua desionizada y gasa.
- Colocar una almohadilla de gasa embebida con la solución de nitrato de pilocarpina indicada; sobre ella aplicar un electrodo que se sujeta con presión firme y uniforme, con una banda de goma elástica y se conecta al polo positivo de la fuente de poder. Sobre el mismo miembro y a corta distancia, de ser posible de 1-2 cm, colocar otra almohadilla de gasa embebida con la solu-

ción de ácido sulfúrico, sobre la que se fija el otro electrodo, que se conecta al polo negativo.

#### *Precauciones antes de iniciar la iontoforesis:*

- No confundir la polaridad de los electrodos ya que por el negativo no se induce la absorción de pilocarpina.
- Verificar que no exista contacto directo de los electrodos con la piel a fin de evitar quemaduras; para ello, las almohadillas de gasa con los reactivos deben tener un tamaño algo mayor que los electrodos.
- Evitar que dichas almohadillas de gasa o los electrodos se pongan en contacto entre sí durante el paso de corriente, ya que ello altera el proceso eléctrico.

Dar comienzo a la iontoforesis aumentando muy lentamente la corriente desde 0 hasta un máximo de 4 mA; de notar molestias en el paciente, reducir la intensidad.

Dejar circular la corriente durante unos 4-5 minutos, luego retornar a cero disminuyendo lentamente la intensidad. Desconectar la fuente de poder y retirar los electrodos y las almohadillas de gasa; inmediatamente, lavar la zona estimulada por la pilocarpina con agua desionizada. Secar cuidadosamente con gasa o pañuelo de papel.

#### *Colección de la muestra en soporte de gasa o papel de filtro*

Colocar con pinza, sobre dicha área, una gasa o papel de filtro libre de iones, previamente pesados con el pesafiltros. Cubrir con una banda de polietileno y sujetar con cinta adhesiva; es importante evitar la evaporación que puede ser causa de concentraciones elevadas de electrolitos.

Dejar transcurrir 30 minutos y proceder a retirar, con pinza, la gasa o papel de filtro y colocar nuevamente 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, presionando suavemente la superficie interna del polietileno con la gasa que sujeta la pinza.

Pesar nuevamente; la diferencia indicará si la muestra es adecuada para ser analizada. El peso aceptado mínimo es de 75 mg.

Realizar una dilución adecuada para eluir el sudor de la gasa o papel de filtro; el tiempo de elusión, en el caso de recolectar la secreción sudoral en gasa, es de 15 minutos y se aumenta a 40 minutos cuando se recolecta en papel de filtro.

*Análisis cuantitativo de la concentración de cloruros o cloruros y sodio*

Proceder luego a la determinación cuantitativa de cloruros, o de cloruros y sodio.

Se recomiendan: técnica de Schales y Schales o clorímetro digital para cloruros y fotometría de llama para sodio. Toda metodología deberá ser validada.

Procesar en forma periódica, junto con las muestras de sudor, controles de calidad normales y patológicos.

*Recolección de la muestra de sudor con el dispositivo Macroduct*

Es un pequeño disco, levemente cóncavo, descartable, que se coloca sobre la zona de piel previamente estimulada por iontoforesis con pilocarpina; en su interior posee un microtúbulo espiralado, transparente y flexible que recolecta la secreción sudoral; el volumen mínimo aceptable es de 15 microlitros en 30 minutos. Posteriormente se cuantifican cloruros o cloruros y sodio con los mismos métodos empleados cuando el sudor ha sido recolectado en gasa o papel de filtro.

**Apéndice 3**

**PUNTAJE CLÍNICO DE SHWACHMAN MODIFICADO**

Categoría	Ps	Actividad general	Examen físico	Nutrición
Excelente (86-100)	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 por sobre el percentilo 25. Deposiciones formadas prácticamente normales. Buen tono y masa muscular.
Bueno (71-85)	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. Pulmones limpios.	Peso y talla entre percentilo 15-25. Deposiciones levemente anormales. Tono y masa muscular regulares.
Leve (56-70)	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 por sobre el percentilo 3. Deposiciones anormales, abundantes y escasamente formadas. Distensión abdominal mínima. Tono y masa muscular disminuidos.
Moderado (41-55)	10	Disneico luego de paseos cortos. Descansa gran parte del día. Maestra domiciliaria.	Tos frecuente, habitualmente productiva. Retracciones intercostales. Deformidad torácica. Rales habitualmente 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.
Grave (40 o menos)	5	Ortopneico. Generalmente en silla de ruedas o cama.	Tos grave. Taquipnea y taquicardia. Semiología pulmonar muy anormal. Insuficiencia cardíaca derecha. Hipocratismo digital 3-4 +.	Desnutrición marcada. Abdomen protuberante. Prolapso rectal. Deposiciones voluminosas, malolientes, frecuentes y grasosas.

**Apéndice 4**

**PUNTAJE RADIOLÓGICO DE BRASFIELD MODIFICADO**

Reemplaza a la categoría “Radiología” del puntaje de Shwachman

Categoría	Definición	Puntaje
Atrapamiento aéreo	Distensión pulmonar generalizada con protrusión del esternón, aplanamiento del diafragma o cifosis torácica.	5: ausente 4 } 3 } gravedad 2 } en aumento 1 } 0 }
Engrosamiento peribronquial	Densidades lineales por prominencia broncoperibronquial; se ven como líneas de densidad paralelas, a veces ramificándose, otras como tapones “terminales”, con engrosamiento de la pared bronquial.	5: ausente 4 } 3 } gravedad 2 } en aumento 1 } 0 }
Lesiones quístico nodulares	Densidades pequeñas redondeadas y múltiples, de 0,5 cm de diámetro (o mayores), con centros translúcidos, radiopacos (no relacionados con los habituales del hilio): son “nódulos confluentes” no clasificados como lesiones.	5: ausente 4 } 3 } gravedad 2 } en aumento 1 } 0 }
Lesiones grandes	Atelectasia segmentar o lobular: incluye neumonía aguda.	5: ausente 3: atelectasia única 0: atelectasias múltiples
General	Impresión general de graves alteraciones en la radiografía de tórax.	5: ausente 4 } 3 } gravedad 2 } en aumento 1 } 0: Complicaciones: neumotórax, cardiomegalia, etc.

Puntaje de la radiografía de tórax normal: 25 puntos.

**Apéndice 5**

**PUNTAJE TOMOGRÁFICO DE BHALLA**

	0	1	2	3
Gravedad de las bronquiectasias (BQ)	ausente	leve	moderada	severa
Engrosamiento peribronquial (n° segmentos)	ausente	leve	moderado	severo
Extensión de BQ (n° segmentos)	ausente	1-5	6-9	> 9
Extensión tapones mucosos (n° segmentos)	ausente	1-5	6-9	> 9
Saculaciones o abscesos	ausente	1-5	6-9	>9
Generaciones bronquiales afectadas	ausente	Hasta la 4ª	Hasta la 5ª	Hasta la 6ª y distal
N° de bullas	ausente	Unilateral (no más de 4)	Bilateral (no más de 4)	> 4
Enfisema (n° segmentos)	ausente	1-5	> 5	-
Colapso/consolidación	ausente	Subsegmentaria	Segmentaria/lobular	-

Puntaje máximo: 25 puntos

## Apéndice 6

### ASESORAMIENTO GENÉTICO

#### Riesgo para los padres de un niño afectado

La FQ se hereda en forma autosómica recesiva, los padres no afectados son portadores sanos de la enfermedad, salvo en los casos infrecuentes de isodisomía uniparental (herencia de los dos cromosomas 7 de un solo progenitor). Si bien este evento es muy infrecuente obliga a estudiar siempre a los padres de los niños homocigotas para una mutación, a los fines del correcto asesoramiento genético.

En los casos en que ninguna de las dos mutaciones sea detectada y la enfermedad esté confirmada, debe asesorarse luego de realizado un estudio de ligamiento para confirmar la herencia biparental.

#### Riesgo para hermanos de un niño afectado

Los hermanos de un niño con FQ tienen una posibilidad del 25% de ser afectados, del 50% de ser portadores sanos y del 25% de ser no afectados y no portadores. Los portadores son asintomáticos. Si en el paciente se han identificado mutaciones, estas alternativas pueden ser analizadas mediante la búsqueda de estas mutaciones. En caso contrario, el estado de afectado o portador puede diagnosticarse mediante un estudio indirecto del gen denominado estudio de ligamiento o, en el caso de afectados, la prueba del sudor.

#### Riesgo para la descendencia de una mujer con FQ

Las mujeres con FQ, que son fértiles, transmitirán a su descendencia siempre un alelo mutado, por lo tanto, para poder determinar el riesgo de que su hijo sea afectado se deberá estudiar el estado de portador en su pareja. Si el estudio molecular de la pareja no demuestra mutación identificable, el riesgo de ser portador descendería de 1/40 (2,5%) (Valor aproximado para nuestra población) a 1/120 (0,8%).

#### Riesgo para la descendencia de un varón con FQ

Si bien los varones son generalmente estériles pueden tener descendencia mediante técnicas de reproducción asistida. En ese caso los riesgos son similares a los discutidos para las mujeres afectadas.

Cuando un individuo consulta acerca de su riesgo de ser portador de Fibrosis Quística debido a un cierto parentesco con un afectado de quien desconoce sus mutaciones, y no es posible contar con la muestra del afectado y/o de los padres para análisis de ligamiento (ver *detección de portadores sanos en Asesoramiento genético*), o bien desea saber su riesgo como parte de la población general, es posible informar un riesgo teórico. También es posible informar cuánto disminuye este riesgo teórico, cuando el estudio molecular del posible portador resulta negativo.

#### Riesgo residual de ser un portador (%) si el análisis molecular resulta negativo

Riesgo teórico	Sensibilidad de la detección molecular									
	30%	40%	50%	60%	70%	75%	80%	85%	90%	95%
2/3 (66,7%) <sup>1</sup>	58,3	54,5	50,0	44,4	37,5	33,3	28,6	23,1	16,7	9,1
1/2 (50,0%) <sup>2</sup>	41,2	37,5	33,3	28,6	23,1	20,0	16,7	13,0	9,1	4,8
1/4 (25,0%) <sup>3</sup>	18,9	16,7	14,3	11,8	9,1	7,7	6,3	4,8	3,2	1,6
1/30 (3,33%)	2,4	2,0	1,7	1,4	1,0	0,9	0,7	0,5	0,3	0,2
1/60 (1,7%)	1,2	1,0	0,8	0,7	0,5	0,4	0,3	0,3	0,2	0,1

<sup>1</sup> Hermano de un probando; <sup>2</sup> tío de un probando; <sup>3</sup> primo hermano de un probando.

Primera columna: riesgo teórico de un individuo de ser portador (de acuerdo al grado de parentesco o como parte de la población general).

La línea superior indica la sensibilidad del método empleado, que depende del tipo y número de mutaciones analizadas y de las características de cada población.

## Apéndice 7

### MÉTODOS DE DESINFECCIÓN DE EQUIPOS DE TERAPIA RESPIRATORIA EN EL HOGAR

- Hipoclorito de sodio al 6% (dilución 1:50) por 3 minutos.
- Alcohol etílico 70% por 3 minutos.
- Agua hervida por 5 minutos.
- Lavavajillas a temperatura mayor de 70 °C por 30 minutos.
- Microonda 2,45 GHz por 5 minutos.

## XXII. SIGLAS EMPLEADAS EN EL TEXTO

**Nota:** las que llevan asterisco (\*) corresponden a siglas en inglés.

ABPA: Aspergilosis broncopulmonar alérgica  
 ADN: Ácido desoxirribonucleico  
 AINE: Antiinflamatorio no esteroideo  
 AMPc\*: Adenosín monofosfato cíclico  
 ARM: Asistencia respiratoria mecánica  
 ATB: Antibiótico  
 BAL: Lavado broncoalveolar  
 BIPAP\*: Presión continua en la vía aérea de 2 niveles  
 CBAVD\*: Ausencia congénita de vasos deferentes  
 CDC\*: Centros para el control de enfermedades  
 CFTR\*: Proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la FQ  
 CVF: Capacidad vital forzada  
 DEXA\*: Absorciometría radiológica de doble energía  
 DMO: Densidad mineral ósea  
 DRFQ: Diabetes relacionada a la FQ  
 ELISA\*: Enzimoimmunoanálisis  
 FQ: Fibrosis Quística  
 CVF: Capacidad vital forzada  
 IMC: Índice de masa corporal (Índice de Quetelet)  
 IP: Insuficiencia pancreática  
 IPPB\*: Presión positiva intermitente  
 KTR: Kinesioterapia respiratoria  
 NTX: Neumotórax  
 OMS: Organización Mundial de la Salud  
 PEG: Polietilenglicol  
 PEP: Presión espiratoria positiva  
 PTOG: Prueba de tolerancia oral a la glucosa  
 PPD\*: Derivado proteico purificado  
 PTH\*: Hormona paratifoidea (parathormona)  
 RDI\*: Ingesta dietética recomendada  
 RN: Recién nacido  
 SAMR: *Staphylococcus aureus* meticilinoresistente  
 SAP: Sociedad Argentina de Pediatría  
 SOID: Síndrome de obstrucción intestinal distal  
 SP: Suficiencia pancreática  
 TAC: Tomografía axial computada  
 TIR: Tripsina inmunorreactiva  
 TMP-SMX: Trimetoprima-sulfametoxazol  
 VEF<sub>1</sub>: Volumen espiratorio forzado en 1 segundo.

## XXIII. BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Hodson M, Geddes DM, Bush A. Cystic fibrosis. 3<sup>o</sup> ed. Hodder Arnold. Londres: 2007.
- Yankaskas JR, Knowles MD. Cystic fibrosis in adults. Ed. Filadelfia: Lippincott-Raven; 1999.
- Segal E, Fernández A, Rentarfa T. Fibrosis Quística. Buenos Aires: Ed Journal; 2004.
- Rosenstein B, Cutting G. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. *J Pediatr* 1998; 132:589-95.
- Stern R. The diagnosis of cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1997; 336:487-491.
- Davis P, Drumm M, Konstan MW. Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:1229-56.
- Cystic Fibrosis Foundation. Clinical Practice Guidelines for Cystic Fibrosis. Bethesda: Cystic Fibrosis Foundation; 1997.
- Gibson L, Cooke R. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine iontophoresis. *Pediatrics* 1959; 23:549-63.
- The National Committee for Clinical Laboratory Standards. Sweat testing: sample collection and quantitative analysis; approved guideline, Publication N° C 34-A: 2nd Ed. Wayne, PA: NCCLS, 2000.
- LeGrys VA. Sweat testing for the diagnosis of cystic fibrosis: practical considerations. *J Pediatr* 1996; 129(6):892-7.
- Kerem B, Rommens J, Buchanan J. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science* 1989; 245:1073-1080.
- Rommens J, Iannuzzi M, Kerem B. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science* 1989; 245: 1059-1065.
- Riordan J, Rommens J, Kerem B. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 1989; 245:1066-1073.
- Consortium of the cystic fibrosis Genetic Analysis Consortium. Disponible en: <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr> [Consulta: 16/7/08].
- Armstrong DS, Grimwood K, Carlin JB, et al. Lower airway inflammation in infant and young children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1197-1204.
- Armstrong DS, Grimwood K, Carlin JB, et al. Bronchoalveolar lavage or oropharyngeal cultures to identify low respiratory pathogens in infants with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1996; 21:267-75.
- Elkins M, Robinson M, Rose B. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 229-240.
- Ramsey B, Pepe M, Quau J. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1999; 340:23-30.
- Equi A, Balfour-Lynn IM, Bush A, Rosenthal M. Long term azithromycin in children with cystic fibrosis: a randomised, placebo-controlled cross-over study. *Lancet* 2002; 360:978-984.
- Ramsey B, Astley S, Aitken M. Efficacy and safety of short administration of aerosolized recombinant human deoxyribonuclease in patients with cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:145-151.
- Frederiksen B, Koch C, Hoiby N. Antibiotic treatment of initial colonization with *Pseudomonas aeruginosa* postpones chronic infection and prevents deterioration of pulmonary function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1997; 23:330-335.
- Oller de Ramírez AM, Ramos MD, Jiménez J, et al. Mutational spectrum of cystic fibrosis patients from Córdoba province and its zone of influence: implications of molecular diagnosis in Argentina. *Mol Genet Metab* 2006; 87(4):370-5.
- Visich A, Zielenski J, Castaños C, et al. Complete screening

- of the CFTR gene in Argentine cystic fibrosis patients. *Clin Genet* 2002; 61(3):207-213.
- Bienvenu T, Chertkoff L, Beldjord C, et al. Identification of three novel mutations in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene in Argentinian CF patients. *Hum Mutat* 1996; 7:376-377.
  - Ramsey BW, Farrell PM, Pencharz P, et al. Nutritional assesment and management in cystic fibrosis: a consensus report. The consensus committee. *Am J Clin Nutr* 1992; 55:108-16.
  - Saiman L, Siegel J, Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference on Infection Control Participans. Infection control recommendations for patients with cystic fibrosis: microbiology, important pathogens, and infection control practices to prevent patient-to-patient transmision. *Am J Infect Contr* 2003; (suppl 3):51-62.
-