

GUÍA CLÍNICA

FIBROSIS QUÍSTICA

SERIE GUÍAS CLINICAS MINSAL N° 51

2007

Citar como:

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

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

Fecha de publicación: Junio, 2007

INDICE	Página
Recomendaciones Clave	4
1. INTRODUCCIÓN	6
1.1 Descripción y epidemiología del problema de salud	6
1.2 Alcance de la guía	7
Tipo de pacientes y escenarios clínicos a los que se refiere la guía	7
Usuarios a los que está dirigida la guía	7
1.3 Declaración de intención	7
2. OBJETIVOS	8
3. RECOMENDACIONES	9
3.1 Prevención primaria, tamizaje y sospecha diagnóstica	9
3.3 Confirmación diagnóstica	11
3.4 Tratamiento	15
3.5 Rehabilitación y seguimiento	21
4. DESARROLLO DE LA GUIA	22
4.1 Grupo de trabajo	22
4.2 Declaración de conflictos de interés	22
4.3 Revisión sistemática de la literatura	22
4.4 Formulación de las recomendaciones	23
4.5 Validación de la guía	23
4.6 Vigencia y actualización de la guía	23
ANEXO 1: ABREVIATURAS & GLOSARIO DE TÉRMINOS	24
ANEXO 2: NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN	25
ANEXO 3: LABORATORIO MICROBIOLÓGICO EN FIBROSIS QUÍSTICA	26
ANEXO 4: PUNTAJE DE GRAVEDAD EN FIBROSIS QUÍSTICA SEGÚN TOMOGRAFIA COMPUTADA DE TORAX: Score de Brody.	28
ANEXO 5: TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO ALTERNATIVO	29
ANEXO 6: MANEJO NUTRICIONAL EN PACIENTES CON FQ	30
REFERENCIAS	31

Recomendaciones Clave

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

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

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

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

El tratamiento Antibiótico profiláctico oral para prevenir la colonización de la vía aérea es inefectivo, aún cuando su indicación no se ha asociado a efectos adversos significativos.²¹ (Nivel de evidencia Ia, Grado de Recomendación A)

El uso de nebulizaciones con antibióticos, preferentemente tobramicina, tiene efectos benéficos en la función pulmonar y en la disminución de las exacerbaciones infecciosas pulmonares. El mayor impacto se observa después de los 6 meses de tratamiento²². La eficacia en tratamientos a largo plazo es incierta y los efectos adversos no son severos. (Nivel de evidencia Ia, Grado de Recomendación A)

El uso de Broncodilatadores tiene resultados a corto plazo que demuestran una mejoría de la función pulmonar.^{23, 24} (Nivel de Evidencia Ib, Grado de Recomendación B)

Los broncodilatadores en el tratamiento de mantención han mostrado una tendencia en la mejoría de la función pulmonar, pero no se recomiendan en forma rutinaria.²⁵ (Nivel de Evidencia Ib, Grado de Recomendación D)

Los esteroides orales equivalentes a 2mg /kg de prednisona en días alternos son efectivos en mejorar la función pulmonar y la calidad de vida en tratamientos prolongados, disminuyendo el número de exacerbaciones infecciosas.²⁶ Sin embargo existen efectos secundarios graves que contraindican su uso rutinario, salvo en las exacerbaciones (Nivel de Evidencia Ia, Grado de Recomendación B)

El uso rutinario de corticoides inhalados en FQ es inefectivo, los resultados demuestran que pese a no tener efectos adversos no presentan utilidad salvo en pacientes con hipereactividad bronquial comprobada.²⁷ (Nivel de Evidencia Ia, Grado de recomendación A)

La DNasa tiene indicación de uso en exacerbaciones durante la hospitalización, independientemente de la edad y en uso crónico en pacientes estables²⁸ (Nivel de Evidencia Ia, Grado de Recomendación A)

El uso de nebulizaciones con soluciones hipertónicas no ha demostrado ser una medida terapéutica que supere a la DNasa, aunque claramente es bastante menos costosa (Recomendación Ia, Grado de Recomendación A)

La Ventilación No Invasiva (VNI) es útil en pacientes con FQ de moderada a severa que requieren oxígeno nocturno, su indicación combinada mejora el intercambio gaseoso durante el sueño en mayor grado que la oxigenoterapia exclusiva. Es una indicación recomendable en pacientes en espera de trasplante de pulmón como VNI nocturna. Puede jugar un rol complementario en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda secundaria a exacerbaciones infecciosas y en aquellos pacientes con tos pobre y debilidad muscular tiene un rol complementario a la kinesiterapia. (Nivel de Evidencia Ia, Grado de Recomendación A)

La evidencia disponible no permite establecer la utilidad de la Alimentación enteral continua en pacientes con FQ. (Nivel de Evidencia III y IV, Recomendación Grado D)

La evidencia disponible no permite establecer conclusiones acerca del uso de Suplementación Calórica en pacientes con FQ, lo cual no significa que no sea útil. (Nivel de Evidencia Ia, Grado de Recomendación A)

Con respecto al seguimiento y rehabilitación, no existen evidencias sólidas sobre la eficacia del entrenamiento físico en pacientes con FQ, tampoco existen evidencias de daño. (Nivel de Evidencia Ia, Grado de Recomendación A)

La evidencia actual es insuficiente para demostrar que la intervención psicológica mejora la calidad de vida de los pacientes con FQ. (Nivel de Evidencia Ia, Grado de Recomendación A)

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Descripción y epidemiología del problema de salud

La Fibrosis Quística (FQ) es la enfermedad hereditaria letal más frecuente en raza blanca. Se transmite de manera autosómica recesiva, de tal modo que una pareja de portadores tiene la probabilidad de un 25% de un hijo con FQ en cada embarazo y que cada hijo sano tiene 2/3 de probabilidades de ser portador.

La enfermedad se produce por una mutación en el gen que codifica la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la FQ (CFTR)¹, ubicado en el brazo largo del cromosoma 7^{2,3}. A la fecha se han encontrado más de 1.400 mutaciones que la determinan, siendo la más común la llamada DF508. El defecto de la proteína provoca un trastorno del transporte de cloro y sodio por las células de los epitelios, generándose un gran espesamiento de las secreciones, que determina daños en los epitelios secretores, siendo los principales órganos afectados el pulmón, páncreas, hígado, la piel, el aparato reproductor masculino y otros.

La expresión fenotípica de la enfermedad varía ampliamente, dependiendo de la mutación o mutaciones presentes^{4,5}. Más de 1200 distintos cambios en las secuencias de la CFTR han sido asociados con enfermedad clínica.⁵ La gravedad de la enfermedad parece variar en función de la mutación genética específica.^{5,6} En Chile, de acuerdo con la mezcla racial existente y los estudios de las mutaciones, se estima una incidencia probable de 1/4000 a 1/6000 recién nacidos vivos, con aproximadamente 40-50 casos nuevos anuales. 1 cada 32 personas sanas serían portadoras.^{7,8}

Los datos chilenos muestran que la DF508 también es la mutación más frecuente, correspondiendo al 25-50% de los alelos. Otras mutaciones encontradas hasta la fecha son G542X, W1282X, R1162X, R553X, G551D, R334W y 3849+10kbC>T.^{9,10} Las dos últimas tienden a asociarse a fenotipos menos graves. Si bien la especificidad del análisis de mutaciones es extraordinariamente alta, la sensibilidad actual en nuestro país (así como en la mayoría de las poblaciones mixtas) no lo es, y en pacientes chilenos alcanza solo al 66% de los alelos usando un panel de 20 mutaciones.^{8,11} Esto implica que el hallazgo de dos mutaciones patogénicas en un paciente confirma el diagnóstico, pero este no puede ser desechado en aquellos pacientes con ninguna o solo una mutación identificada. Los hallazgos clínicos y resultados del test de sudor ayudarán a establecer o descartar el diagnóstico de enfermo o portador.^{8,11}

Los antecedentes clínicos más frecuentes incluyen la infección pulmonar persistente, insuficiencia pancreática exocrina, y niveles elevados del cloruro en el sudor. Sin embargo, muchos pacientes presentan síntomas leves o poco frecuentes, por lo que los clínicos deben seguir estando alertas a la posibilidad de diagnosticar la enfermedad, incluso cuando la clínica no sea la típicamente esperada¹². La Fibrosis Quística del Páncreas es una enfermedad multisistémica, de evolución crónica, progresiva y letal, con una sobrevida que depende de una serie de factores, como de un adecuado manejo de estos pacientes que es complejo y multidisciplinario. La certeza diagnóstica se realiza a través de la medición de electrolitos en sudor, mediante el método tradicional de pilocarpina cuantitativa o por medio del análisis de la muestra recolectada a través de un capilar y analizada por conductancia.

La presencia de mutaciones causantes de Fibrosis Quística del Páncreas predice con un alto grado de certeza que un individuo tenga la enfermedad.

La correlación genotipo-fenotipo ha evidenciado una relación muy compleja, especialmente en el componente pulmonar de la enfermedad que es el más variable y menos predecible solo en base al genotipo. Por el contrario, el genotipo es un buen predictor de la función exocrina pancreática. La alteración de la función del canal de cloro lleva a la deshidratación de las secreciones de las glándulas exocrinas de las vías respiratorias, páncreas, intestino, vasos deferentes, y a la eliminación de sudor con altas concentraciones de cloro y sodio. El resultado final de la enfermedad es el desarrollo de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia pancreática, desnutrición secundaria e infertilidad. Dado que el daño pulmonar se va produciendo

progresivamente a partir del nacimiento, el diagnóstico precoz y el enfoque del manejo respiratorio y nutricional es crucial para mejorar el pronóstico de estos pacientes.^{13, 14}

La sobrevida media en los países desarrollados supera los 30 años, cifra que aún está lejos de alcanzarse en Chile (no más de 12 años). Esta realidad impulsó la inclusión de la FQ en el Régimen General de Garantías de Salud, dado que sin una intervención programática, evoluciona como una enfermedad devastadora, letal y en extremo grave, con un alto costo económico como afectivo para los pacientes y su entorno familiar. Por otro lado, las intervenciones orientadas a prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación pueden mejorar la calidad y sobrevida de éstos pacientes.

1.2 Alcance de la guía

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

La guía clínica reúne las recomendaciones chilenas con respecto al diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con Fibrosis Quística

b. Usuarios a los que está dirigida la guía

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

1.3 Declaración de intención

Esta guía no fue elaborada con la intención de establecer estándares de cuidado para pacientes individuales, los cuales sólo pueden ser determinados por profesionales competentes sobre la base de toda la información clínica respecto del caso, y están sujetos a cambio conforme al avance del conocimiento científico, las tecnologías disponibles en cada contexto en particular, y según evolucionan los patrones de atención. En el mismo sentido, es importante hacer notar que la adherencia a las recomendaciones de la guía no asegura un desenlace exitoso en cada paciente.

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

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

2. OBJETIVOS

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

En ese contexto, esta guía clínica tiene por objetivos:

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

3. RECOMENDACIONES

3.1 Prevención, tamizaje y sospecha diagnóstica

Preguntas clínicas abordadas en la guía

- a. ¿Cuáles son los síntomas y signos que nos deben hacer sospechar Fibrosis Quística?
- b. ¿Cuál es la utilidad del Consejo Genético y del Diagnóstico Molecular para prevenir la Fibrosis Quística?

Síntesis de evidencia y Recomendaciones

A. ANAMNESIS Y EXAMEN FÍSICO

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

A.1. Recién nacidos y lactantes menores que presenten historia de:

- Ileo meconial
- Ictericia neonatal prolongada (colestásica)
- Síndrome de edema, anemia, desnutrición
- Esteatorrea, síndrome de malabsorción
- Incremento ponderal inadecuado
- Vómitos recurrentes

A.2. Lactantes:

- Tos y/o sibilancias recurrentes o crónicas que no mejora con tratamiento
- Neumonía recurrente o crónica
- Retardo del crecimiento
- Diarrea crónica
- Prolapso rectal
- Sabor salado de piel
- Hiponatremia e hipocloremia crónicas
- Historia familiar de FQ, o muerte en lactantes o hermanos vivos con síntomas sugerentes

A.3. Pre-escolar:

- Tos crónica con o sin expectoración purulenta, sin respuesta a tratamiento
- Sibilancias crónicas recurrentes inexplicadas sin respuesta a tratamiento
- Incremento deficiente de peso y talla
- Dolor abdominal recurrente
- Prolapso rectal
- Invaginación intestinal
- Diarrea crónica
- Hipocratismo digital
- Hiponatremia e hipocloremia crónicas
- Hepatomegalia o enfermedad hepática inexplicada
- Pólipos nasals

- A.4. Escolares:**
- Síntomas respiratorios crónicos inexplicados
 - Pseudomona aeruginosa en secreción bronquial
 - Sinusitis crónica, poliposis nasal
 - Bronquiectasias
 - Diarrea crónica
 - Síndrome de obstrucción intestinal distal
 - Pancreatitis
 - Prolapso rectal, hepatomegalia
- A.5. Adolescentes y adultos:**
- Enfermedad pulmonar supurativa crónica e inexplicada
 - Hipocratismo digital
 - Dolor abdominal recurrente
 - Pancreatitis
 - Síndrome de obstrucción intestinal distal
 - Cirrosis hepática e hipertensión portal
 - Retardo del crecimiento
 - Esterilidad masculina con azoospermia
 - Disminución de la fertilidad en mujeres

Los síntomas respiratorios de la enfermedad, habitualmente comienzan en etapas tempranas de la vida, aunque en la mitad de los casos el comienzo de la enfermedad pulmonar persistente, no ocurre hasta la segunda o tercera década de la vida¹². La enfermedad pulmonar como forma de presentación primaria de la enfermedad ocurre en aproximadamente un 40% de los casos de FQ. Las manifestaciones respiratorias de la FQ habitualmente comienzan con tos recurrente que gradualmente se transforma en persistente. En lactantes pequeños, esto puede manifestarse como episodios prolongados y recurrentes de bronquitis obstructiva con taquipnea y sibilancias. Eventualmente la tos puede ser diaria, transformándose en productiva y a menudo paroxística. La naturaleza productiva de la tos en niños mayores, puede subestimarse ya que estos niños degluten estas secreciones. Las infecciones crónicas y la inflamación conducen progresivamente al daño tisular de la vía aérea. La infiltración de neutrófilos con el aumento de las enzimas lisosomales contribuye a la destrucción progresiva de las paredes de la vía aérea. La vía aérea luego llega a colapsarse en situaciones de alto flujo, lo que conduce al atropamiento de aire. Al progresar la enfermedad aumenta el diámetro anteroposterior del tórax al examen físico. Otras complicaciones posteriores incluyen neumotórax espontáneo, y hemoptisis la cual puede ser masiva.

B. CONSEJO GENÉTICO

Son conocidas las limitaciones del estudio de las mutaciones de FQ, las cuentan hoy en día cerca de 1000. Pero éste análisis es fundamental y es recomendado en todo paciente con FQ. A pesar de las deficiencias metodológicas, se reconoce la utilidad del diagnóstico molecular para el consejo genético como único método capaz de establecer si otros miembros de la familia son portadores^{15,16}

Si se dispone, debe efectuarse en todos los casos que ingresan al programa nacional. En la FQ confirmada, tiene utilidad en la caracterización clínica, de severidad y en el pronóstico. En los casos de duda diagnóstica, puede ser un examen confirmatorio si se demuestra la presencia de mutación en los dos alelos. Permite también consejería. (Nivel de Evidencia IIb, Grado de Recomendación B)

Es útil para el diagnóstico precoz. Los familiares pueden estar más informados en el riesgo real, lo que conlleva a estar más atento a las complicaciones. Otorga la posibilidad de predecir la función pancreática, dar énfasis al soporte nutricional, utilidad en el consejo genético y único modo de establecer si otros miembros de la familia son portadores.

3.2 Confirmación diagnóstica

Preguntas clínicas abordadas en la guía

- a. ¿Cuál es la utilidad del examen Test del sudor, mediante la Técnica de Gibson y Cook en el diagnóstico definitivo de Fibrosis Quística en la población infantil?
- b. ¿Cuál es la utilidad del screening neonatal en el diagnóstico precoz de la Fibrosis Quística?

Síntesis de evidencia y Recomendaciones

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

A. TEST DEL SUDOR

Este es el examen fundamental para la comprobación del diagnóstico¹⁷. Su solicitud debe ser hecha frente a la sospecha clínica, después del primer mes de vida del paciente. (Nivel de Evidencia Ia, Grado de Recomendación A)

La técnica estándar es la de Gibson y Cooke, que consiste en recolección del sudor inducida por iontoforesis con pilocarpina, midiendo el cloro con cloridómetro digital. Una técnica alternativa, de buen rendimiento, considerada de screening, es la toma de muestra con sistema Macroduct® y medición del cloruro de sodio a través de conductividad.

El test del sudor con pilocarpina es considerado como el Gold Standard para el diagnóstico de la Fibrosis Quística del Páncreas, cualquier otro test debe ser comparado con éste.¹⁷ 1% de los pacientes con Fibrosis Quística tienen test del sudor normal y se relacionan con mutaciones raras e infrecuentes.

Es de importancia que los Laboratorios que realicen el examen estén debidamente acreditados y cumplan con criterios de estandarización del método. Ante un mal procesamiento de la muestra la posibilidad de falsos positivos o negativos es alta. La hipoproteinemia y el uso de corticoides bajan los niveles de sodio.

Es importante que los padres sean informados del diagnóstico, dentro de las 24 horas de su confirmación, esta labor es de responsabilidad del equipo que está al cuidado del paciente, debiendo ser lo más delicado y acogedores con los padres.¹⁸

Valores de Referencia según la técnica de Gibson y Cooke

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

Valores de Referencia según la técnica de Macroduct más Conductividad

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

Se debe tener presente que puede haber valores **falsos negativos** por:

- falla técnica
- primer mes de vida
- edema e hipoproteinemia

A quienes se debe practicar test del sudor

Debido a que la presentación clínica de esta enfermedad es muy variada, es necesario hacer una mejor selección de los pacientes derivados para estudio que la utilizada hasta la fecha. En 1995, la OMS publicó criterios de sospecha diagnóstica de Fibrosis Quística a las distintas edades, basándose en estos criterios se establecieron los siguientes criterios de derivación

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

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

Otros hallazgos que sugieren FQ:

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

B. SCREENING NEONATAL

No está disponible actualmente en Chile.

El diagnóstico precoz impacta positivamente en los resultados del estado nutricional.

No hay datos sobre screening al compararlos con función pulmonar, exacerbaciones respiratorias, ingresos hospitalarios, número de días hospitalizados, sobrevivencia.

Por lo datos obtenidos en la literatura existe una débil evidencias de los beneficios del screening en el período neonatal.¹⁹ (Nivel de Evidencia Ia, Grado de Recomendación A)

C. CLASIFICACIÓN DE GRAVEDAD

Se establece según el Puntaje clínico de Schwachman y Kulczicky y el puntaje Radiológico de Brasfield.

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

- Si ambos puntajes no establecen el mismo grado de severidad, debe considerarse el más grave.
- Si según el puntaje el paciente queda clasificado como leve, pero tiene insuficiencia pancreática, debe ser catalogado como moderado
- Los pacientes infectados crónicamente con *pseudomonas* deben ser clasificados en un grado superior de severidad al que les asigno el puntaje inicialmente.

D. EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

D.1. Exámenes Generales

- Hemograma, VHS, PCR.
- Perfil bioquímico
- Electrolitos plasmáticos
- Inmunoglobulinas séricas

D.2. Evaluación Respiratoria

D.2.1. RADIOGRAFÍA DE TÓRAX AP Y L.

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

D.2.2. FUNCIÓN PULMONAR

ESPIROMETRÍA Y CURVA FLUJO-VOLUMEN: Debe efectuarse desde los 5 a 6 años de edad según colaboración. Se correlaciona con el grado de avance de la enfermedad. El primer parámetro en comprometerse es el FEF₁₅,¹⁵ que refleja compromiso de vía aérea pequeña. El VEF₁ permite anticipar y evaluar exacerbaciones agudas y la respuesta a su tratamiento, siendo además el principal parámetro de seguimiento, orientando el pronóstico. La espirometría debe realizarse idealmente en cada visita, como mínimo cada 3 meses y además en todas las exacerbaciones.

D.2.3. SATURACIÓN ARTERIAL DE OXÍGENO

Practicar oximetría de pulso en cada control ambulatorio. La disminución de los valores

puede indicar una exacerbación aguda o, en los casos más graves, la instalación de una insuficiencia respiratoria crónica oxígeno dependiente.

D.3. Estudio Bacteriológico de Esputo

Cultivo bacteriológico corriente se debe tomar todos los meses. Efectuar mensualmente en pacientes estables o cada vez que se presente una descompensación.

En los niños pequeños, tomar muestra con asistencia kinésica y en los mayores mediante tos autoinducida. Se puede inducir esputo mediante nebulización de 10 minutos con solución hipertónica (5-6%). Si fracasa la obtención del esputo, tomar muestra de hisopado faríngeo.

Una muestra adecuada debe contener menos de 10 células epiteliales y más de 25 PMN por campo. Los requisitos para un confiable estudio bacteriológico se muestran en el Anexo 3.

D.4. Tomografía Computada de Tórax

Los cambios tomográficos en la TAC de alta resolución se correlacionan estrechamente con el puntaje clínico y de la función pulmonar. Son precoces e incluso aparecen antes de los cambios espirométricos, por lo que son de gran importancia pronóstica y para la evaluación del grado de avance del daño pulmonar.

La TAC de alta resolución debe ser realizada para la evaluación inicial después del diagnóstico, y luego una vez por año.

El puntaje de gravedad en fibrosis quística según tomografía computada de tórax se encuentra en el Anexo 4.

D.5. Tomografía Computada de cavidades Paranasales

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

3.3 Tratamiento

Preguntas clínicas abordadas en la guía

- a. ¿Cuál es la utilidad de la kinesiterapia en el tratamiento de la FQ?
- b. ¿Cuál es la utilidad del tratamiento antibiótico profiláctico oral en el manejo de la FQ?
- c. ¿Es la administración de antibióticos por vía inhalatoria eficiente en el tratamiento de la Fibrosis Quística?
- d. ¿Cuál es la utilidad de los Broncodilatadores en el tratamiento de la FQ?
- e. ¿Cuál es la utilidad de los mucolíticos en el tratamiento de la FQ?
- f. ¿Cuál es la utilidad de los corticoides sistémicos en el tratamiento de la FQ?
- g. ¿Es la administración de los Corticoides por vía inhalatoria eficiente en el tratamiento de la Fibrosis Quística?
- h. ¿Cuál es la utilidad de la DNasa en el tratamiento de la Fibrosis Quística del Páncreas?
- i. ¿Cuál es la utilidad de la Solución salina hipertónica en el tratamiento de la FQ?
- j. ¿Cuál es la utilidad de la alimentación enteral continua en el tratamiento de la FQ?
- k. ¿Cuál es la utilidad de la suplementación calórica nutricional en el tratamiento de la FQ?

Síntesis de evidencia y Recomendaciones

A. TRATAMIENTO DE LAS MANIFESTACIONES RESPIRATORIAS

A.1. KINESITERAPIA RESPIRATORIA

Es la principal herramienta del tratamiento respiratorio, debe realizarse en todos los pacientes dos veces por día desde el diagnóstico en forma permanente y aumentar en los periodos de crisis o sobreinfección.

Dispositivos mecánicos complementarios a la kinesiterapia:

- PEP mask: Mascarilla con una válvula inspiratoria y otra espiratoria que ofrecen resistencias espiratorias variables. El nivel de presión espiratoria positiva es monitorizado a través de un manómetro.
- Flutter VRP1 y : Dispositivos manuales que generan impulsos de presión positiva oscilatorios en la vía aérea al espirar a través de ellos.
- Vibradores Manuales y chalecos vibradores: Chaleco inflable conectado con un compresor de pulso, generando oscilación de alta frecuencia sobre la pared torácica.
- Dispositivos de tos asistida: Equipos automatizados para la generación de pulso de presión positiva y negativa en la vía aérea, en los ciclos inspiratorios y espiratorios respectivamente que pueden usar como interfase boquillas, mascarillas nasales o nasobucales y canulas de traqueotomía.
- Equipos generadores de flujo con presión positiva en 2 niveles: Bipap

A.2.1. TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO DE LA EXACERBACIÓN

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

- Aumento de la tos y/o secreciones bronquiales.
- Cambio en el volumen, apariencia y color de la expectoración.
- Aparición de hemoptisis o expectoración hemoptoica
- Aumento de la frecuencia respiratoria o de la disnea.
- Nuevos hallazgos en la auscultación pulmonar.
- Nuevos infiltrados en la radiografía de tórax.
- Deterioro de las pruebas de función pulmonar (caída de $VEF_1 \geq 10\%$ y/o reducción de 2 o más puntos en la saturación de O_2).
- Pérdida del apetito, decaimiento, baja de peso.
- Fatiga o disminución de la tolerancia al ejercicio.
- Fiebre
- Leucocitosis y/o aumento de la VHS.

Debe considerarse diagnóstico diferencial con etiología viral durante períodos epidémicos

Frente a la exacerbación, el paciente debe hospitalizarse en aislamiento, tomar cultivo para bacterias, hongos y mycobacterias, e iniciar tratamiento antibiótico.

a) Paciente con cultivos previos negativos: Cloxacilina + Amikacina + Ceftazidima hasta la llegada del cultivo. Si es positivo, el tratamiento debe adecuarse al microorganismo encontrado y su antibiograma (ver tratamiento específico). Si es negativo, completar 2 semanas de tratamiento. Frente a la presencia de *pseudomonas* siempre asociar 2 antibióticos.

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

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

Antibióticos de excepción:

- *Staphylococcus aureus metilino resistente, en alérgicos a Vancomicina*: Linezolid por vía oral o IV.
- *Pseudomonas aeruginosa multirresistente*: Imipenem, Ticarcilina

Toda exacerbación se debe controlar con cultivos semanales durante el tratamiento.

A.2.2. TRATAMIENTO DE CULTIVO POSITIVO SIN EXACERBACIÓN

- **Primera infección por *Pseudomonas aeruginosa* (PA) o *Staphylococcus aureus* (SA):** Tratar siempre en forma agresiva para evitar que la infección se haga crónica.
 - *Pseudomonas aeruginosa*: Uso ambulatorio de tobramicina o colistín en aerosol más ciprofloxacino oral por 3 semanas. Si no se dispone de tobramicina o colistín, hospitalizar y tratar igual que una exacerbación
 - *Staphylococcus aureus*: Cloxacilina o flucloxacilina por vía oral durante 3 semanas, asociado a cefadroxilo o clindamicina oral. Si es meticilino resistente: hospitalizar y tratar con vancomicina IV por 3 semanas.
- **Infección endobronquial crónica:** Se define como la presencia de cultivos positivos en más de la mitad de las muestras durante 1 año calendario. El tratamiento tiene como finalidad disminuir la carga bacteriana, pero no pretende necesariamente negativizar los cultivos.
 - *Pseudomonas aeruginosa*: Se usa tratamiento en ciclos de un mes, seguido de un mes de descanso: tobramicina, sulfato de colistín, o gentamicina por vía inhalatoria, en orden de preferencia. En casos seleccionados, se hospitalizará el paciente en forma programada para tratamiento IV.
 - *Staphylococcus aureus*: Se tratan sólo las exacerbaciones, no la infección crónica
- **Infección Intermitente:** Se define como la presencia de cultivos positivos en menos de la mitad de las muestras durante 1 año calendario.
 - *Pseudomonas aeruginosa*: Uso ambulatorio de colistín en aerosol más ciprofloxacino oral por 3 semanas. Si no se dispone de colistín, hospitalizar y tratar igual que una exacerbación. Se usa el doble de dosis de colistín respecto de la primera infección.
 - *Staphylococcus aureus*: Se tratan sólo las exacerbaciones, no la infección crónica: Tratar igual que en la primera infección.

A.2.3. TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO PROFILÁCTICO

El tratamiento Antibiótico profiláctico oral para prevenir la colonización de la vía aérea es inefectivo, aún cuando su indicación no se ha asociado a efectos adversos significativos.²¹ (Nivel de evidencia Ia, Grado de Recomendación A)

A.2.4. TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO INHALATORIO

El uso de nebulizaciones con antibióticos, preferentemente tobramicina, tiene efectos benéficos en la función pulmonar y en la disminución de las exacerbaciones infecciosas pulmonares. El mayor impacto se observa después de los 6 meses de tratamiento²². La eficacia en tratamientos a largo plazo es incierta y los efectos adversos no son severos. Anexo 5, Tabla 3. (Nivel de evidencia Ia, Grado de Recomendación A)

A.3. BRONCODILATADORES

A.3.1. TRATAMIENTO DE LA EXACERBACIÓN

Los resultados a corto plazo han demostrado una mejoría de la función pulmonar.^{23, 24} (Nivel de Evidencia Ib, Grado de Recomendación B)

A.3.2. TRATAMIENTO DE MANTENCIÓN

Los broncodilatadores en tratamiento de mantención han mostrado una tendencia en la mejoría de la función pulmonar, pero no se recomiendan en forma rutinaria.²⁶ (Nivel de Evidencia Ib, Grado de Recomendación D)

- Beta₂ Agonistas de acción corta: Deben usarse en aerosol presurizado con aerocámara antes de la kinesiterapia, tratamientos nebulizados y realizar ejercicio, como también a libre demanda en aquellos pacientes que presentan clínicamente sibilancias y que demuestran respuesta broncodilatadora significativa.
- Beta₂ Agonistas de acción prolongada: Utilizar en aerosol presurizado con aerocámara, asociado a corticoide inhalado, en mayores de 2 años, en los casos de hiperreactividad bronquial grave y en los que se demuestren beneficios clínicos y/o funcionales

A.4. CORTICOESTEROIDES

A.4.1. CORTICOIDES SISTÉMICOS

Los esteroides orales equivalentes a 2mg /kg de prednisona en días alternos son efectivos en mejorar la función pulmonar y la calidad de vida en tratamientos prolongados, disminuyendo el número de exacerbaciones infecciosas.²⁶ Sin embargo existen efectos secundarios graves que contraindican su uso rutinario, salvo en las exacerbaciones o en el tratamiento de la ABPA. (Nivel de Evidencia Ia, Grado de Recomendación B)

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

A.4.2. CORTICOIDES INHALATORIOS

El uso rutinario de corticoides inhalados en FQ es inefectivo, los resultados demuestran que pese a no tener efectos adversos no presentan utilidad salvo en pacientes con hipereactividad bronquial comprobada.²⁷ (Nivel de Evidencia Ia, Grado de recomendación A)

A.5. MUCOLÍTICOS

A.5.1. DNasa

a) Usar en exacerbaciones durante la hospitalización, independientemente de la edad
b) Uso crónico en pacientes estables²⁸ Indicado en: (Nivel de Evidencia Ia, Grado de Recomendación A)

- Pacientes de 6 años o más, capaces de realizar pruebas de función pulmonar reproducibles (variabilidad entre test < 5%)
- VEF₁ ≥ 40% del esperado.
- Deterioro del registro de al menos 10% respecto a su función pulmonar basal, corroborado durante 3 meses en pruebas mensuales
- Pacientes que cumplan estrictamente la terapia convencional

Dosis: 2,5 mg (2,5 ml), sin diluir, en nebulizador PARI LC jet plus hasta que se consuma todo (10 a 15 minutos) en días alternos. Previa a la nebulización debe administrarse 2 puff de beta2agonista y posterior a ella (no más de 2 horas), una sesión de kinesiterapia

A los 2 meses, durante un periodo de estabilidad, debe evaluarse la respuesta clínica y funcional. Si no continúa la caída o si hay mejoría de la función pulmonar se debe continuar y reevaluar a los

3 y 6 meses. Si continúa el deterioro, se suspende tratamiento por falta de respuesta. La respuesta al tratamiento y su continuidad debe ser evaluada con espirometría de control a los 3 meses de su inicio. Debe ser continuado sólo en aquellos pacientes con mejoría en el VEF1.

Sin embargo, no existe evidencia concluyente que exista disminución en las exacerbaciones infecciosas o en la mortalidad. Este tratamiento tiene un buen perfil de seguridad con reacciones adversas leves e infrecuentes como cambios en la voz, faringitis, edema facial, malestar gástrico y rash alérgico que son transitorios y no constituyen indicación de suspensión de la droga.

A.5.2. SOLUCIÓN HIPERTÓNICA AL 5%

Las nebulizaciones con soluciones hipertónicas son una estrategia terapéutica que puede mejorar el clearance mucociliar y el VEF1, cuyos efectos clínicos y funcionales no superan a la DNasa pero con un costo significativamente menor. En la gran mayoría de los enfermos no tiene efectos adversos o estos son menores. (Nivel de Evidencia Ia, Grado de recomendación A)²⁹

- Es una alternativa barata y segura.
- Se prepara con solución NaCl al 10%, diluida con agua bidestilada en partes iguales. De la solución hipertónica al 5% nebulizar 4 ml. 2 veces al día.
- Usar sólo o alternada con DNasa.
- Evaluar con función pulmonar a los 3 meses y continuar dependiendo del resultado.

En los pacientes que usan más de un fármaco por vía inhalatoria la secuencia para su administración será: Primero broncodilatador Beta 2 agonista, luego DNasa o solución salina hipertónica, luego kinesioterapia y finalmente antibiótico.

A.5.3. OTROS MUCOLÍTICOS ORALES O INHALATORIOS

No tienen indicación en Fibrosis Quística

A.6. INMUNOMODULADORES Y ANTINFLAMATORIOS

Su beneficio se relaciona con un efecto antiinflamatorio en la vía aérea y no con sus propiedades como antibiótico, ha demostrado disminuir la tasa de exacerbaciones infecciosas y mejorar la función pulmonar en adultos y fundamentalmente en niños³⁰⁻³³.

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

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

A.7. ASISTENCIA VENTILATORIA NO INVASIVA

La VNI es útil en pacientes con FQ de moderada a severa que requieren oxígeno nocturno, su indicación combinada mejora el intercambio gaseoso durante el sueño en mayor grado que la oxigenoterapia exclusiva. Es una indicación recomendable en pacientes en espera de trasplante de pulmón como VNI nocturna. Puede jugar un rol complementario en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda secundaria a exacerbaciones infecciosas y en aquellos pacientes con tos pobre y debilidad muscular tiene un rol complementario a la kinesioterapia. (Nivel de Evidencia Ia, Grado de Recomendación A)³⁴

B. MANEJO NUTRICIONAL

B.1. NUTRICIÓN ENTERAL CONTINUA

La evidencia disponible no permite establecer la utilidad de la Alimentación enteral continua en pacientes con FQ. (Nivel de Evidencia III y IV, Recomendación Grado D) Los clínicos deberán tomar decisiones en cada caso en particular. (Anexo 6)

B.2. SUPLEMENTACIÓN CALÓRICA

La evidencia disponible no permite establecer conclusiones acerca del uso de Suplementación Calórica en pacientes con FQ, lo cual no significa que no sea útil. (Nivel de Evidencia Ia, Grado de Recomendación A)

3.4 Seguimiento y rehabilitación

Preguntas clínicas abordadas en la guía

- a. ¿Cuán eficiente es el entrenamiento físico en el tratamiento de la Fibrosis Quística?
- b. ¿Qué utilidad ha demostrado la intervención psicológica en mejorar la Calidad de Vida en el contexto Psicosocial en los pacientes con Fibrosis Quística?

Síntesis de evidencia y Recomendaciones

A. Entrenamiento Físico

No existen evidencias sólidas sobre la eficacia del entrenamiento físico en pacientes con FQ, tampoco existen evidencias de daño. (Nivel de Evidencia Ia, Grado de Recomendación A)

B. Intervención Psicológica

La evidencia actual es insuficiente para demostrar que la intervención psicológica mejora la calidad de vida de los pacientes con FQ. (Nivel de Evidencia Ia, Grado de Recomendación A)

4. DESARROLLO DE LA GUIA

No existen versiones previas de esta guía, pero se han publicado el Consenso Nacional Chileno de Fibrosis Quística⁷ y el Manual técnico del Programa Nacional de Fibrosis Quística del Ministerio de Salud²⁰

4.1 Grupo de trabajo

Los siguientes profesionales aportaron a la elaboración de esta guía. El Ministerio de Salud reconoce que algunas de las recomendaciones o la forma en que han sido presentadas pueden ser objeto de discusión, y que éstas no representan necesariamente la posición de cada uno de los integrantes de la lista.

Edición Final:

Unidad Salud Respiratoria MINSAL (programaira@minsal.cl)

Revisión Sistemática de la Literatura:

Grupo Centro CIGES, Universidad de La Frontera

1. Sergio Puebla M.
Médico
Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera
2. Carlos Vallejos V.
Médico
Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera
3. Pedro Lorca O.
Médico Pediatra Intensivista, Magister en Epidemiología Clínica
Facultad de Medicina, Universidad de la Frontera

4.2 Declaración de conflictos de interés

Ninguno de los participantes ha declarado conflicto de interés respecto a los temas abordados en la guía.

Fuente de financiamiento: El desarrollo y publicación de la presente guía han sido financiados íntegramente con fondos estatales.

4.3 Revisión sistemática de la literatura

Fuentes de datos :

- ❖ Búsqueda Bibliográfica, <http://bases.bireme.br>
- ❖ PubMed Home, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites>
- ❖ SciELO Scientific electronic library online, <http://www.scielo.cl>
- ❖ The Cochrane Collaboration (international), <http://www.cochrane.org/>

- ❖ Up ToDate Welcome, <http://uptodate.com>

Textos adicionales consultados:

- ❖ Consenso Nacional de Fibrosis Quística. Dr Ignacio Sanchez y col.
- ❖ Forstner G, Durie P, CYSTIC FIBROSIS, Pediatric Gastrointestinal Disease, Second Edition , Mosby, 1996 , 1466- 1487

Periodo: 1990 al 2004

Palabras claves: anti-bacterial agents, bronchodilator agents, cystic fibrosis, deoxyribonucleases, enteral nutrition, genetic counselling, glucocorticoids, inhalers, neonatal screening, physical therapy, physical training, prophylaxis, quality of life, sweat test, todos términos MeSH

Criterios de Inclusión:

- ❖ Respecto al tipo de estudio incluido: guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, meta-análisis, informe de evaluación de tecnologías sanitarias, estudios primarios de cohortes y casos y controles.

Instrumento de evaluación

El Análisis de la evidencia de las Guías Clínicas consultadas, se realizó mediante los criterios adaptados a partir del instrumento AGREE (Appraisal Instrument for Clinical Guidelines) y de la pauta desarrollada por Cluzeau y colaboradores en el Saint George's Hospital Medical School de Londres (<http://agreecolaboration.org/instrument>).

La evaluación de las Revisiones Sistemáticas se realizó según "Guías para el usuario de la literatura médica" elaboradas por el Evidence Based Medicine Working Group (Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. JAMA 1993; 270:2598).

4.4 Formulación de las recomendaciones

Las recomendaciones se desarrollaron mediante consenso simple del grupo de autores, tomando como base la Norma técnica existente y las recomendaciones contenidas en las guías clínicas analizadas y restante evidencia identificada a través de la revisión sistemática de la literatura. Para calificar el nivel de evidencia y los grados de recomendación se utilizó los criterios señalados en Anexo 2.

4.5 Validación de la guía

No se realizó una aplicación piloto de la guía ni fue revisada en forma externa considerando que existe en vigencia el Programa Nacional de Fibrosis Quística: Manual técnico de diagnóstico y tratamiento respiratorio.

4.6 Vigencia y actualización de la guía

Plazo estimado de vigencia: 2 años desde la fecha de publicación.

Esta guía será sometida a revisión cada vez que surja evidencia científica relevante, y como mínimo, al término del plazo estimado de vigencia.

ANEXO 1: GLOSARIO DE TÉRMINOS

1. Lista de abreviaturas

FEF:	Flujo espiratorio forzado
PCR:	Proteína C reactiva
PMN:	Polimorfonuclear
TAC:	Tomografía axial computarizada
VEF₁:	Volumen espiratorio forzado en el primer segundo
VHS:	Velocidad hemática de sedimentación
VNI:	Ventilación no invasiva

ANEXO 2: Niveles de evidencia y grados de recomendación

Niveles de Evidencia

Niveles de Evidencia	Tipo de Diseño de investigación
Ia	Evidencia obtenida de un meta-análisis de estudios randomizados controlados
Ib	Evidencia obtenida de, al menos, un estudio randomizado controlado
Ila	Evidencia obtenida de, al menos, un estudio controlado no randomizado
Ilb	Evidencia obtenida de, al menos, un estudio cuasi-experimental
III	Evidencia obtenida de estudios descriptivos, no experimentales tales como estudios comparativos, estudios de correlación y casos - controles
IV	Evidencia obtenida de expertos, reportes de comités, u opinión y/o experiencia clínica de autoridades reconocidas

Grados de Recomendación

Grado	Fortaleza de las Recomendaciones
A	Directamente basada en categoría I de evidencia
B	Directamente basada en categoría II de evidencia
C	Directamente basada en categoría III de evidencia, o extrapoladas de las categorías I y II
D	Directamente basada en categoría IV de evidencia, o extrapoladas de las categorías I y II o III

ANEXO 3: LABORATORIO MICROBIOLÓGICO EN FIBROSIS QUÍSTICA

Requisitos para el laboratorio

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

Muestras:

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

Técnica

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

Transporte de la muestra

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

Procesamiento de la muestra

Estudio de Gram: Evaluar la calidad de la muestra.

La presencia de células descamativas (más de 10 por campo) es sugerente de contaminación alta. La presencia de PMN mayor a 25 por campo con gérmenes intracelulares aumenta el valor predictivo positivo del examen y la probabilidad del agente etiológico encontrado como patógeno.

Medios de Cultivos Específicos en Fibrosis Quística.

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

Test susceptibilidad

P. aeruginosa y *B. cepacia*: difusión con disco Kirby-Bauer

H. influenzae: producción de β -lactamasa

Estafilococo aureus: resistencia a la oxacilina

Test especiales de susceptibilidad y test de sinergia

Cepas multiresistentes

Alergia a drogas

Falla al tratamiento antibiótico convencional

Antes y después de un transplante pulmonar

ANEXO 4: PUNTAJE DE GRAVEDAD EN FIBROSIS QUISTICA SEGÚN TOMOGRAFIA COMPUTADA DE TORAX: Score de Brody.

* Número de segmentos broncopulmonares

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

El examen ideal debiera consistir en cortes de 1,5 a 2 mm. de grosor y a intervalos de 10 mm., desde el ápice pulmonar hasta debajo del ángulo costo-frénico. Se requiere técnica helicoidal en los menores de 5 años

ANEXO 5: TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO ALTERNATIVO

Tabla 1. Alternativas de antibióticos orales en Fibrosis Quística

Antibióticos	Dosis (mg/kg/día)	Nº de dosis al día	Patógenos
Ciprofloxacino	20 – 30 (max. 1,5 gr/día)	2	PA, SA, HI
Cloxacilina	200 (max. 3 gr/día)	4	SA
Flucloxacilina	100 (max. 2 gr/día)	3	SA
Amoxicilina+Ac.Clavulánico	100 (max. 2 gr/día)	3	HI, MC
Clindamicina	20-40 (max. 1 gr/día)		
Linezolid*	< 5 años: 10	3	SAMR
	> 5 años: 20 (max. 1.2 g/día)	2	SAMR

PA= *Pseudomonas aeruginosa* - SA= *Staphylococcus aureus* - SAMR= SA metilino resistente
HI= *Haemophilus influenzae* - MC= *Moraxella catarrhalis*

* Uso excepcional, sólo en estafilococo multirresistente, alergia a vancomicina o para evitar hospitalización en pacientes adultos

Tabla 2. Tratamiento antibiótico parenteral en la exacerbación pulmonar de la Fibrosis Quística.

Antibióticos	Dosis (mg/kg/día) Vía intravenosa	Nº de dosis al día	Patógenos
<u>Aminoglucósidos</u> Amikacina	20 (max. 1 gr/día)	2	PA, SA, HI
<u>Penicilinas</u> Cloxacilina	200 (max. 8 gr/día)	4	SA
<u>Cefalosporinas</u> Ceftazidima	200 (max. 8 gr/día)	4	PA, BC, HI
<u>Medicamentos de 2ª elección</u> Vancomicina	60 (max. 2 gr/día)	3-4	SAMR
Imipenem	60-100 (max. 3 gr/día)	3-4	PA resistente
Clindamicina	20-40 (max. 2,4 gr/día)	3-4	SA o Anaerobios

PA= *Pseudomonas aeruginosa* - SA= *Staphylococcus aureus* - SAMR= SA metilino resistente
HI= *Haemophilus influenzae* - BC= *Burkholderia cepacia*

**Tabla 3. Tratamiento antibiótico en aerosol en FQ
(Usar compresor y nebulizador PARI LC Plus)**

Antibiótico	Dosis c/12 h.	Solo/Asoc.	Vía	Duración
Colistín	1-2 millones U	Diluida en S. Fisiol 2-4 ml	Nebulización	5-10 min
Tobramicina*	300mg	Ampolla 5 ml sin diluir	Nebulización	10 min
Gentamicina	80 mg	Diluida en S. Fisiol 2-4 ml	Nebulización	5-10 min

ANEXO 6: MANEJO NUTRICIONAL EN PACIENTES CON FQ

Categoría	Grupo afectado	Indicaciones
Manejo habitual	Todos los pacientes con FQ	Educación nutricional, consejo dietético, enzimas pancreáticas y suplementación vitamínica (en insuficiencia pancreática)
Guía anticipatoria	Pacientes en riesgo de desbalance energético que mantienen índice P/T > 90% (IP severa, infección pulmonar frecuente, crecimiento rápido).	Monitoreo de ingesta dietética, suplemento calórico, apoyo en comportamiento alimentario
Intervención de apoyo	Pacientes con disminución de la velocidad de crecimiento o índice P/T entre 85 y 90%.	Todas las anteriores y suplemento oral
Rehabilitación nutricional	Pacientes con índice P/T persistentemente bajo 85%.	Todas las anteriores más alimentación enteral vía SNG o enterostomía
Asistencia nutricional paliativa	Pacientes con índice P/T bajo 75% o deterioro nutricional progresivo.	Todas las anteriores más alimentación enteral continua o nutrición parenteral total

Fórmula de la OMS para cálculo de gasto metabólico basal (kcal/día)

Edad	Femenino	Masculino
0 - 3 años	(61,0 x peso) – 51	(60,9 x peso) – 54
3 - 10 años	(22,5 x peso) + 499	(22,7 x peso) + 495
10 - 18 años	(12,2 x peso) + 746	(17,5 x peso) + 651

El coeficiente de actividad es un factor variable de acuerdo a la situación y grado de actividad física de cada paciente. Los valores son los siguientes: En cama: x 1.3; Sedentario: x 1.5; Activo: x 1.7

Recomendaciones nutricionales en fibrosis quística

Energía	DDR x 1,2 – o fórmula de consenso
Proteínas	DDR (+ 15% de las calorías)
Acidos grasos esenciales	3 –5 % calorías totales
Grasas	35 – 45% de las calorías
Hidratos de Carbono	No mayor de 40%
Vit A	5 000 – 10 000 UI/día
D	400 – 800 UI/día
E	0-6 meses 25 U/día 6-12 meses 50 U 1-4 años 100 U 4-10 años 100 – 200 U > 10 años 200 – 400 U
K	0 – 12 meses 2,5 mg dos vs/sem > 12 meses 5 mg dos vs/sem
B	DDR x 2
C	DDR x 2
Zinc	10 – 20 mg/día
Hierro	DDR

DDR: Dosis diaria recomendada.

REFERENCIAS

1. Rommens JM, Jannuzzi MC, Kerem B, et al. Identification of the cystic fibrosis gene; Chromosome walking and jumping. *Science* 1989; 245: 1059-65.
2. Collins, FS. Cystic fibrosis. *Molecular biology and therapeutic implications. Science* 1992; 256:774.
3. Bear CE, Li CH, Kartner N, et al. Purification and functional reconstitution of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR). *Cell* 1992; 68:809.
4. Mickle, JE, Cutting, GR. Genotype-phenotype relationships in cystic fibrosis. *Med Clin North Am* 2000; 84:597.
5. Correlation between genotype and phenotype in patients with cystic fibrosis. The Cystic Fibrosis Genotype-Phenotype Consortium. *N Engl J Med* 1993; 329:1308.
6. Dugueperoux, I, De Braekeleer, M. The CFTR 3849+10kbC->T and 2789+5G->A alleles are associated with a mild CF phenotype. *Eur Respir J* 2005; 25:468.
7. Sanchez D. I, Perez H. MA, Boza C. ML et al. Consenso nacional de fibrosis quística. *Rev. chil. pediatr.* 2001; 72: 356-380.
8. Ríos J, Orellana O, Aspillaga M, Avendaño I, Largo I, Riveros N. CFTR mutations in Chilean cystic fibrosis patients. *Hum Genet* 1994; 94: 291-4.
9. Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium. Population variation of common cystic fibrosis mutations 2000; <http://www.sickkids.on/cftr/>
10. Zielenski J: Genotype and phenotype in cystic fibrosis: *Respiration* 2000; 67: 117-33
11. Molina G, González F, Cave R, Deglin M, Milinarsky A, Carvallo P. Estudio genético molecular de la fibrosis quística en la V Región, Chile. *Rev Med Chil.* 2002;130:475-81.
12. Ratjen F, Doring G. Cystic fibrosis. *Lancet* 2003; 361:681-9.
13. Restrepo CM, Pineda L, Rojas-Martínez A, Gutiérrez CA, Morales A. CFTR mutations in three Latin American countries. *Am J Med Genet* 2000; 9: 277-9.
14. NIH. Genetic testing for cystic fibrosis. NIH Consensus Statement Online 1997; 15:1-37 http://odp.od.nih.gov/consensus/cons/106/106_statement.htm
15. Wheeler PG, Smith R, Dorkin H, Parad RB, Comeau AM, Bianchi DW. Genetic counseling after implementation of statewide cystic fibrosis newborn screening: Two years' experience in one medical center. *Genet Med.* 2001;3:411-5
16. Ciske DJ, Haavisto A, Laxova A, Rock LZ, Farrell PM. Genetic counseling and neonatal screening for cystic fibrosis: an assessment of the communication process. *Pediatrics.* 2001;107:699-705.
17. Baumer JH, Evidence based guidelines for the performance of the sweat test for the investigation of cystic fibrosis in the UK. *Arch Dis Child.* 2003; 88:1126-7.
18. Jedlicka-Kohler I, Gotz M, Eicher I, Parent's recollection of the initial communication of the diagnosis of Cystic Fibrosis. *Pediatrics* 1996; 97:204-209

19. Merelle ME, Nagelkerke AF, Lees CM, Dezateux C. Newborn screening for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(3):CD001402.
20. Grupo técnico Programa Nacional de Fibrisis Quística. Programa nacional de fibrosis quística: Manual técnico de diagnóstico y tratamiento respiratorio. *Neumología Pediátrica* 2006; 1:102-110 (www.neumologia-pediatria.cl)
21. Smyth A, Walters S. Prophylactic antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(3):CD001912. Review. PMID: 12917916 [PubMed - indexed for MEDLINE].
22. Ryan G, Mukhopadhyay D, Singh M. Nebulised anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(3):CD001021.
23. Cystic fibrosis adult care: consensus conference report. *Chest* 2004;125(1 Suppl):1S-39S
24. Hordvik NI, Sammut PH, Judy CG, Colombo JL. Effectiveness and tolerability of high-dose salmeterol in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2002 Oct;34(4):287-96.
25. König P, Poehler J, Barbero GJ. A placebo-controlled, double-blind trial of the long-term effects of albuterol administration in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 1998; 25:32-36.
26. Cheng K, Ashby D, Smyth R. Oral steroids for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD000407. Review. PMID: 10796717 [PubMed - indexed for MEDLINE].
27. Dezateux C, walters S, balfour'Lynn I. Inhaled corticosteroids for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD001915.
28. Jones AP Wallis CE. Recombinant human deoxyribonuclease for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(3):CD001127.
29. Wark PA, McDonald V. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(1):CD001506.
30. Chmiel JF, Konstan MW: Anti-inflammatory medications for cystic fibrosis lung disease: selecting the most appropriate agent. *Treat Respir Med* 2005, 4:255-273.
31. Jaffé A, Francis J, Rosenthal M, Bush A: Long-term azithromycin may improve lung function in children with cystic fibrosis. *Lancet* 1998, 351:420.
32. Wolter J, Seeney S, Bowler S, Masel P, McCornack J: Effect of long term treatment with azithromycin on disease parameters in cystic fibrosis: a randomised trial. *Thorax* 2002, 57:212-216.
33. Equi A, Balfour-Lynn IM, Bush A, Rosenthal M: Long term azithromycin in children with cystic fibrosis: a randomised, placebo controlled crossover trial. *Lancet* 2002, 360:978-984.
34. Moran F, Bradley J. Non-invasive ventilation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(2):CD002769.