



ORIENTACIONES TÉCNICAS PARA LA ATENCIÓN INTEGRAL DE FIBROSIS QUÍSTICA

SEGUNDA EDICIÓN

2019

Grupo Técnico, Programa de Fibrosis Quística
Departamento Procesos Clínicos Integrados
Subsecretaría de Redes Asistenciales
Ministerio de Salud



PRESENTACION

Fibrosis Quística (FQ) es la enfermedad hereditaria de pronóstico reservado, más frecuente en raza blanca. Desde el año 2003, Chile inicia un Programa Nacional de Fibrosis Quística, de carácter integral, dirigido por la Unidad de Salud Respiratoria del Ministerio de Salud. Hasta la fecha, los principales resultados del Programa registran una significativa mayor sobrevida de los pacientes y una importante reducción en la edad de diagnóstico de los pacientes ingresados desde 2006 en adelante.

Si bien las principales manifestaciones son de carácter respiratorio y digestivo, el carácter multisistémico de la FQ obliga a conocer los distintos aspectos involucrados en su manejo, a fin de optimizar los resultados del tratamiento y los recursos invertidos, tanto en el sector público como el privado.

Este documento es una revisión y actualización del primer documento del año 2012 sobre los principales aspectos del diagnóstico como también del seguimiento y tratamiento de las manifestaciones tanto respiratorias como extra respiratorias de esta enfermedad constituyendo una orientación técnica que permita una atención integral del paciente y su familia.

Palabras claves: Fibrosis Quística, Diagnóstico, Tratamiento, Orientaciones Técnicas Programáticas

Coordinación y Edición general

Dra. M. Lina Boza C.
 Pediatra Neumóloga, Hospital San Borja Arriaran
 Asesora Programa Fibrosis Quística
 Departamento Procesos Clínico Integrados
 DIGERA/ Subsecretaría de Redes Asistenciales
 MINSAL

Editores

Dra. Elisa Llach F.
 Departamento Procesos Clínicos Integrados
 DIGERA/ Subsecretaría de Redes Asistenciales
 MINSAL

EU Lisset Slaibe C.
 Departamento Procesos Clínicos Integrados
 DIGERA/ Subsecretaría de Redes Asistenciales
 MINSAL

Colaboradores

Médicos Pediatras Neumólogos

María Lina Boza C.	Hospital San Borja Arriarán
Hortensia Barrientos I.	Hospital San Borja Arriarán
Rodrigo Bozzo H.	Hospital Roberto del Río
Leticia Jakubson S	Hospital San Juan de Dios
Pablo Jorquera P.	Hospital Sótero Del Río
Ilse Contreras E.	Hospital Padre Hurtado
Ricardo Kogan A.	Hospital Exequiel González Cortes
Viviana Lezana S.	Hospital Gustavo Fricke
M Teresita Henríquez Y.	Hospital Van Buren
Genoveva Parra O.	Hospital Roberto del Río
Luis Astorga I.	Hospital Calvo Mackenna

Médico Pediatra Infectólogo

Fernanda Cofre S.	Hospital Roberto del Río
-------------------	--------------------------

Médico Pediatra microbiólogo

Dona Benadof F.	Hospital Roberto del Río
-----------------	--------------------------

Médicos Internistas Neumólogos

Joel Melo T	Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias y Cirugía Torácica (INERYCT)
M. Eugenia Perez O.	Hospital Gustavo Fricke

Médicos Pediatras Gastroenterólogos

Eduardo Chávez C.	Hospital San Borja Arriarán
Elizabeth Navarro D.	Hospital Exequiel González Cortés

Médicos Pediatras Nutriólogos

Salesa Barja Y.	Hospital Josefina Martínez U.C
Francisco Moraga M.	Hospital San Borja Arriarán
Carolina Wong L.	Hospital San Juan de Dios

Médico Pediatra Genetista

Gabriela Repetto L.	Universidad del Desarrollo
---------------------	----------------------------

Médicos Pediatras Endocrinólogos:

Ethel Codner D.	Instituto de Investigación médica (IDIMI)
Julio Soto B.	Instituto de Investigación médica (IDIMI)

Medico Otorrinolaringólogo

Mauricio Calderón R.	Hospital San Borja Arriarán
----------------------	-----------------------------

Químico Farmacéutico Clínico

Rubén Hernandez M.	Hospital San Borja Arriarán
--------------------	-----------------------------

Enfermeras

María de los Ángeles Orellana F	Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias y Cirugía Torácica (INERYCT)
Beatriz Jara H.	Hospital San Juan de Dios
María José Pinochet N	Hospital Roberto del Río
Ana Isabella Quintanilla A.	Hospital San Borja Arriarán
Adriana Vega M.	Hospital Dr Luis Calvo Mackenna
Lisset Slaibe C.	Ministerio de Salud
Paola Pontoni Z	Ministerio de Salud

Kinesiólogos

Gustavo Moscoso G.	Hospital San Borja Arriarán
Homero Puppo G.	Hospital Exequiel G Cortés
Patricio Gomolan G.	Hospital Padre Hurtado
Rodolfo Meyer P.	Hospital Padre Hurtado

GLOSARIO

ABPA: (Sigla inglesa) Aspergilosis broncopulmonar alérgica

ACTB: Técnica de ciclo activo de la respiración

AG: Ácidos grasos

ATS: Sociedad Americana de Tórax

BCC: Complejo Burkholderia cepacea

BIPAP: (Sigla inglesa) Sistema de bipresion positiva

CDC: (Sigla inglesa) Centro para el control de enfermedad

CFRD: Diabetes Mellitus asociada a FQ

CFTR: (sigla inglesa) Proteína reguladora de conductancia de transmembrana de Fibrosis Quística

CHO: Hidratos de carbono

CIM: Concentración Inhibitoria Mínima

CP: Cuidados paliativos

DA: Drenaje Autógeno

DHA: Acido docosahexaenoico

DIOS: Síndrome Obstrucción Intestinal Distal

DNA: Acido desoxirribonucleico

DNasa: Desoxirribonucleasa

DP: Drenaje Postural

E.V.: endovenoso

ECMO: oxigenación por membrana extracorpórea

EFSA: (Sigla inglesa) Autoridad europea de seguridad alimentaria

EII: **Enfermedad** inflamatoria intestinal

ELPr: Espiración Lenta Prolongada

ELTGOL: Espiración lenta total con glotis abierta en lateral

EMI: Entrenamiento muscular inspiratorio

FCMax: Frecuencia cardiaca máxima

FEF: Flujo espiratorio forzado

FENA: Fracción excretada de sodio

FQ: Fibrosis Quística

FVC: Capacidad Vital Forzada

GES: Garantías Explícitas en Salud

GI: Gastrointestinal

HBA1c: Hemoglobina Glicosilada A1c

HDA: Hemorragia digestiva alta

ICM: (sigla inglesa) Medición de corriente intestinal

IDSA: (sigla inglesa) Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas

IGA: Inmunoglobulina A

IGE: Inmunoglobulina E

IGG: Inmunoglobulina G

IL-8: Interleuquina 8

IMC: Índice masa corporal

LBA: Lavado broncoalveolar

LM: Lactancia materna

MAC: (sigla inglesa) Complejo Mycobacterium avium

MST: (sigla inglesa) Triglicérido de cadena mediana

NCHS: sigla inglesa) Centro nacional de estadística en salud

NE: Nutrición Enteral

NPH:(Sigla inglesa) Protamina neutral humana

NSP: (Sigla inglesa) Diferencia de Potencial nasal

NTMB: :(Sigla inglesa) Micobacteria no tuberculosa

NUU: Nitrógeno Ureico Urinario

PCR: Proteína C Reactiva

PEP: Dispositivos de Presión Positiva

Pimax: Presión inspiratoria máxima

PS: Pseudomona Aeruginosa

PTGO: Prueba de Tolerancia a la Glucosa Oral

RDI: Recomendaciones internacionales

RGE: Reflujo gastroesofágico

RN: Recién nacido

SRO: Soluciones de hidratación oral

TEF: Técnica de espiración forzada

TM6: Test de marcha de 6 minutos

TTGO: Test Tolerancia a la glucosa

VEF 1: Volumen espiratorio forzado

VHB: Virus hepatitis B

VHC: Virus hepatitis C

VIH: Virus inmunodeficiencia humana

VMNI: Ventilación Mecánica no invasiva

INDICE

ALGUNOS ASPECTOS CLAVES.....	12
INTRODUCCION.....	13
1. DIAGNÓSTICO.....	14
1.1 TEST DEL SUDOR.....	14
1.2 ¿A QUIÉNES PRACTICAR EL TEST DEL SUDOR?.....	15
1.3 FLUJOGRAMA DE DIAGNÓSTICO.....	17
1.4 OTRAS CONSIDERACIONES DIAGNÓSTICAS.....	18
1.4. a Desórdenes relacionados a disfunción de CFTR	
1.4. b Diagnóstico de fibrosis quística no resuelto	
1.4. c Screening positivo para FQ con diagnóstico inconcluso o síndrome metabólico relacionado al CFTR: CFSPID (sigla inglesa)	
1.5 ELASTASA FECAL.....	19
1.6 TAMIZAJE.....	19
1.7 ESTUDIO GENÉTICO.....	21
2. ASPECTOS BRONCOPULMONARES.....	23
2.1 CLASIFICACIÓN DE GRAVEDAD.....	23
2.2 EXÁMENES COMPLEMENTARIOS.....	24
2.3 INFECCIÓN PULMONAR.....	25
2.3.a Definición	
2.3.b Microbiología y conducta a seguir	
• Estafilococo sensible	
• Estafilococo resistente	
• Pseudomona aeruginosa	
• Estenotrofomona maltofilia	
• Achromobacter	
• Complejo-Burkholderia cepacia (BCC)	
• Micobacterias no TBC (NTMB)	
• Hongos	
• Virus	
2.4 OTROS TRATAMIENTOS.....	35
2.4. a Hidratantes: solución hipertónica	
2.4. b Mucolíticos: Dnasa	
2.4. c Broncodilatadores	
2.4. d Corticoides	

2.4. e Antiinflamatorios	
2.4. f Secuencia de administración de terapia inhalatoria	
2.5 EXACERBACIÓN RESPIRATORIA.....	37
2.6 HOSPITALIZACIÓN.....	38
2.6.a Criterios de tratamiento durante la hospitalización	
2.6.b Suministro de antibióticos	
2.6.c Otras indicaciones durante la hospitalización	
2.6.d Evaluación psicológica	
2.7 COMPLICACIONES RESPIRATORIAS.....	41
2.7.a Insuficiencia respiratoria	
2.7.b Dolor torácico	
2.7.c Neumotórax y neumomediastino	
2.7.d Hemoptisis	
2.8 PROCEDIMIENTOS ESPECIALES.....	42
2.8.a Broncoscopia	
2.8.b Oxigenoterapia	
3. KINESITERAPIA Y REHABILITACION.....	43
3.1 KINESITERAPIA RESPIRATORIA CONVENCIONAL.....	44
3.2 REHABILITACIÓN RESPIRATORIA.....	46
3.3 COMPLICACIONES MÚSCULO ESQUELÉTICAS.....	48
3.4 KINESITERAPIA PARA PACIENTES COMPLEJOS.....	49
3.5 ASISTENCIA VENTILATORIA MECÁNICA DOMICILIARIA NO INVASIVA.....	49
4. ASPECTOS NUTRICIONALES.....	49
4.1 EVALUACIÓN NUTRICIONAL.....	50
4.2 ANTROPOMETRÍA.....	51
4.3 DIAGNÓSTICO NUTRICIONAL.....	52
4.4 LABORATORIO.....	53
4.5 REEMPLAZO ENZIMÁTICO.....	54
4.6 RECOMENDACIONES NUTRICIONALES.....	55
4.7 INTERVENCIÓN NUTRICIONAL.....	59
4.8 SUPLEMENTOS NUTRICIONALES.....	59
4.9 NUTRICIÓN ENTERAL.....	60

4.10 MANEJO DEL PACIENTE HOSPITALIZADO.....	62
5. COMPROMISO DIGESTIVO Y HEPATOBILIAR.....	65
5.1 Páncreas.....	65
5.2 Hígado.....	65
5.3 Vesícula biliar.....	68
5.4 Compromiso intestinal.....	68
5.4.a íleo meconial	
5.4.b síndrome de obstrucción intestinal distal (dios)	
5.4.c invaginación intestinal	
5.4.d prolapso rectal	
5.4.e compromiso apendicular	
5.4.f reflujo gastroesofágico	
5.4.g cáncer de colon	
6. ASPECTOS ENDOCRINOLÓGICOS.....	71
6.1 DIABETES.....	71
6.2 OTRAS COMPLICACIONES ENDOCRINOLÓGICAS.....	74
6.2.a Talla baja y retraso puberal	
6.2.b Osteoporosis	
6.2.c Fertilidad	
7. COMPROMISO OTORRINOLARINGOLÓGICO.....	75
7.1 SINUSITIS.....	75
7.2 POLIPOSIS.....	76
7.3 OTOTOXICIDAD POR AMIKACINA.....	76
8. OTRAS MANIFESTACIONES EN FIBROSIS QUÍSTICA.....	77
8.1 ARTROPATÍA.....	77
8.2 COMPROMISO RENAL.....	77
9. TRANSICIÓN A CENTRO DE ADULTOS.....	78
10. TRASPLANTE PULMONAR.....	82
11. CUIDADOS PALIATIVOS.....	83
12. SALUD MENTAL.....	85

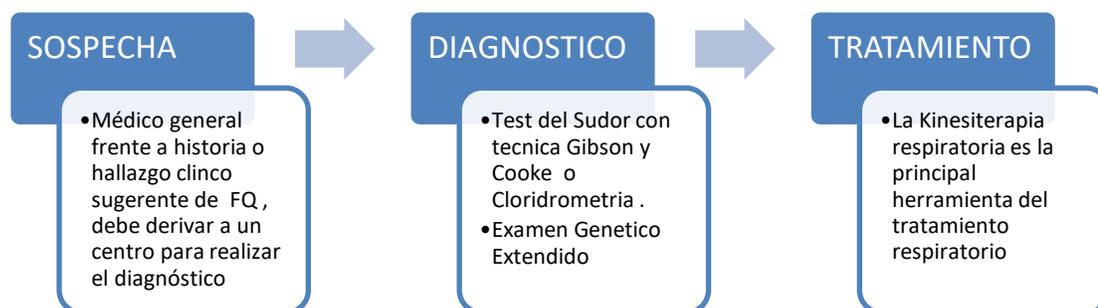
13. ENFERMERÍA EN FIBROSIS QUÍSTICA.....	86
13.1 COORDINACIÓN.....	86
13.2 SUPERVISIÓN DEL CUMPLIMIENTO DE LAS MEDIDAS DE AISLAMIENTO EN PACIENTE AMBULATORIO.....	87
13.3 CONTROL CLÍNICO.....	87
13.4 EDUCACIÓN.....	88
13.5 PROCEDIMIENTOS.....	90
13.5.a Manejo de gastrostomía	
13.5.b Catéter venoso central	
13.6 MANEJO DE EQUIPOS E INSUMOS.....	92
14. ANEXOS.....	93
Anexo 1 Cuestionario de Salud	
Anexo 2 Características del Laboratorio Microbiológico	
Anexo 3 Control de Microorganismos	
Anexo 4 Antibióticos Y Antifúngicos	
Anexo 5 Antibióticos Para Micobacterias No TBC y efectos adversos	
Anexo 6 Valoración de la disnea. Escala De Borg Modificada	
Anexo 7 Test de marcha 6 minutos	
7. a Nomograma según sexo y talla en niños de 7 a 16 años	
7. b Valores de distancia caminada en niños sanos según edad y sexo	
Anexo 8.- Valores de Pimax y Pemax según edad y sexo	
Anexo 9.- Manejo Del Nebulizador Y Compresor	
15. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	109

ALGUNOS ASPECTOS CLAVES

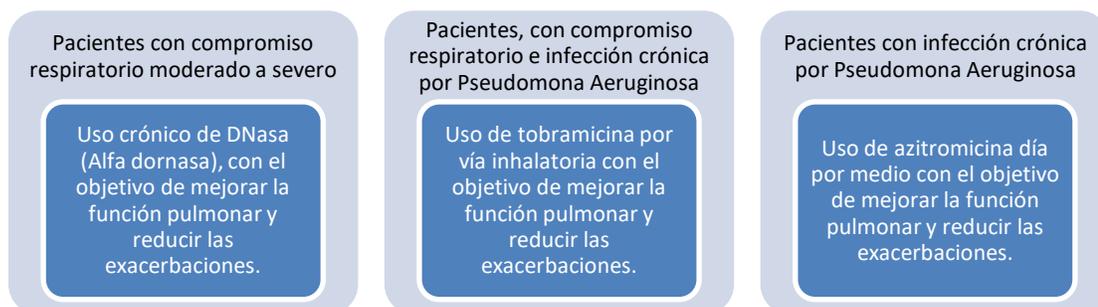
El manejo óptimo y oportuno de las complicaciones respiratorias, nutricionales, gastroenterológicas y endocrinológicas de la fibrosis quística (FQ) impacta positivamente en la calidad de vida y prolonga la sobrevivencia de los pacientes afectados.

PILARES GENERALES

- El médico general frente a la sospecha del diagnóstico de acuerdo a este documento debe derivar a un centro de referencia de la red público o privada para realizar el diagnóstico. Si este se confirma, requiere el inicio precoz de un cuidado multidisciplinario.
- El diagnóstico molecular tiene utilidad en la caracterización clínica y pronóstico, como también permite la consejería genética. En los casos de duda diagnóstica, puede ser un examen confirmatorio si se demuestra la presencia de mutación en los dos alelos.
- La Kinesiterapia respiratoria es la principal herramienta del tratamiento respiratorio, debe realizarse en todos los pacientes con la frecuencia indicada por el especialista y aumentar en los períodos de crisis o sobreinfección.



RECOMENDACIONES CLAVES EN CUIDADOS RESPIRATORIOS



Para los pacientes con FQ no se recomienda uso de antibióticos orales profilácticos contra el estafilococo dorado (Staphylococcus aureus)

INTRODUCCIÓN^{1,2,3}

La Fibrosis Quística (FQ) es una enfermedad autosómica recesiva. Este patrón de herencia implica que una pareja de portadores tiene una probabilidad de 25% de tener un hijo con FQ en cada embarazo.

La enfermedad se produce por mutaciones en el gen que codifica para la proteína reguladora de conductancia de transmembrana de la FQ (CFTR), ubicado en el brazo largo del cromosoma 7q 31.2. A la fecha, se han encontrado más de 2000 mutaciones, siendo la más común pF508del.

El defecto de la proteína CFTR provoca un trastorno del transporte de cloro y sodio por las células de los epitelios. 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 es el desarrollo de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, compromiso sinusal, insuficiencia pancreática exocrina, desnutrición secundaria e infertilidad. Algunos pacientes en el curso de la enfermedad desencadenan diabetes, pancreatitis recurrente, osteoporosis y artropatía,

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.

La expresión fenotípica de la enfermedad varía ampliamente, dependiendo de la mutación o mutaciones presentes además de otros factores modificadores, tanto genéticos como ambientales. La correlación genotipo-fenotipo ha evidenciado una relación muy compleja, especialmente en el componente pulmonar de la enfermedad (más variable y menos predecible), sólo en base al genotipo. En contraste, el genotipo es un buen predictor de la función exocrina pancreática.

En Chile, de acuerdo con la mezcla racial existente y los estudios de las mutaciones, se estima una incidencia aproximada de 1/8.000 a 1/10.000 recién nacidos vivos, lo que significa aproximadamente 25-30 casos nuevos anuales. Estudios con un panel de 36 mutaciones comunes en más de 300 pacientes chilenos han resultado en una detección de 42% de los alelos estudiados. Entre estas mutaciones, predomina la $\Delta F508$ al igual que en el resto del mundo, con un 30,6 % de los alelos estudiados. Otras mutaciones encontradas hasta la fecha son p. R334W (3,1%), p. G542X (2,4%) y c.3849+10KbC->T con un 1,7%. Las demás mutaciones no superan el 1% cada una. La baja sensibilidad del análisis molecular en Chile implica que, si bien, el hallazgo de dos mutaciones patogénicas en un paciente confirma el diagnóstico, éste no puede ser descartado en aquellos pacientes con ninguna o sólo una mutación identificada. Actualmente con el estudio del genoma completo, es posible establecer las alteraciones genéticas en ambos alelos con o sin carácter patológico productor de enfermedad.

Los hallazgos clínicos y resultados del test de sudor ayudarán a establecer o descartar el diagnóstico.

1. DIAGNÓSTICO^{5,6}

Es uno de los aspectos más relevantes en el manejo de la enfermedad y es fundamental realizarlo en forma precoz. El diagnóstico tardío determina un inicio inoportuno del tratamiento, incrementando la gravedad del daño, especialmente pulmonar y nutricional. La evidencia demuestra que la intervención precoz mejora el pronóstico. La fuerte sospecha diagnóstica y el tamizaje neonatal permite mejorar estos parámetros.

Al momento del diagnóstico el paciente y su familia deberá ser controlado idealmente en un centro que cuente con el personal médico especialista (broncopulmonar, gastroenterólogo, nutriólogo, otorrinolaringólogo, endocrinólogo,) enfermera, kinesiólogo nutricionista salud mental, servicio social, farmacólogo clínico.

1.1 TEST DEL SUDOR^{7,8,9}

Es el examen fundamental para la comprobación diagnóstica. Su solicitud debe ser hecha frente a la sospecha clínica, que se puede realizar a partir de las 48 h. de vida del paciente.

Estimulación de la piel con pilocarpina: Brazos o muslos con piel sana

Recolección del sudor: Existen 2 métodos para la recolección del sudor.

1.- Gibson and Cooke: Recolección del sudor en un papel filtro de 2.5 cm de diámetro o en gasa de 9 x 9 cm. **Peso** mínimo recomendable: 100 mg

2.-Recolector desechable (Macroduct), **Volumen** mínimo recomendable 15 microlitros, este método el más recomendado por su fácil recolección

Tiempo de recolección: entre 20-30 minutos

Muestra escasa o insuficiente no debiera exceder el 5 % de la población enviada a estudio.

Almacenamiento y transporte de la muestra

Si se necesitara conservarla para transporte, debe mantenerse – 4 °C por un máximo de 3 días en un tubo fuertemente sellado que no permita evaporación.

Tener presente que puede haber valores falsos negativos por: falla técnica, primer mes de vida, edema e hipoproteinemia.

Procesamiento

Dentro de las primeras horas de recolección debe ser enviada al laboratorio para ser procesada en el clorhidrómetro digital (lectura del Cloro) o titulación manual con nitrato de mercurio, técnica de Schales y Schales.

Características del Laboratorio:

El test del sudor debiera estar disponible para realizarlo 2 veces por semana y el tiempo de espera entre la solicitud y la realización del examen no debiera ser mayor a 2 semanas.

El Informe final del laboratorio debe incluir:

- La Técnica de Recolección del sudor: Gasa, papel filtro o macroduct.
- La Cantidad de sudor en miligramos o microlitros dependiendo de la técnica
- La técnica de medición de cloro
- El valor de la concentración de cloro en mmol/l.

Tabla 1: Valores de referencia Test del sudor

VALORES	RESULTADO	CONDUCTA
Cloro > 60mEq/L	Positivo	El test debe repetirse para certificar el diagnóstico
Cloro 30-60mEq/L	Limítrofe	Repetir el test. En caso de duda, frente a una alta sospecha clínica, debe derivarse al especialista. Si recomienda estudio genético
Cloro <30mEq/L	Negativo	Descarta el diagnóstico, sin embargo, ante fuerte sospecha clínica, reevaluar por especialista

1.2 ¿A QUIÉNES PRACTICAR EL TEST DEL SUDOR?

Sólo se puede diagnosticar FQ cuando se piensa en ella. Dado que la presentación clínica de esta enfermedad es muy variada, es necesario tener presente este diagnóstico. En 1995, la OMS publicó criterios de sospecha para Fibrosis Quística a las distintas edades.

Se debe derivar para practicar Test de sudor a pacientes que tengan al menos uno de los siguientes antecedentes.

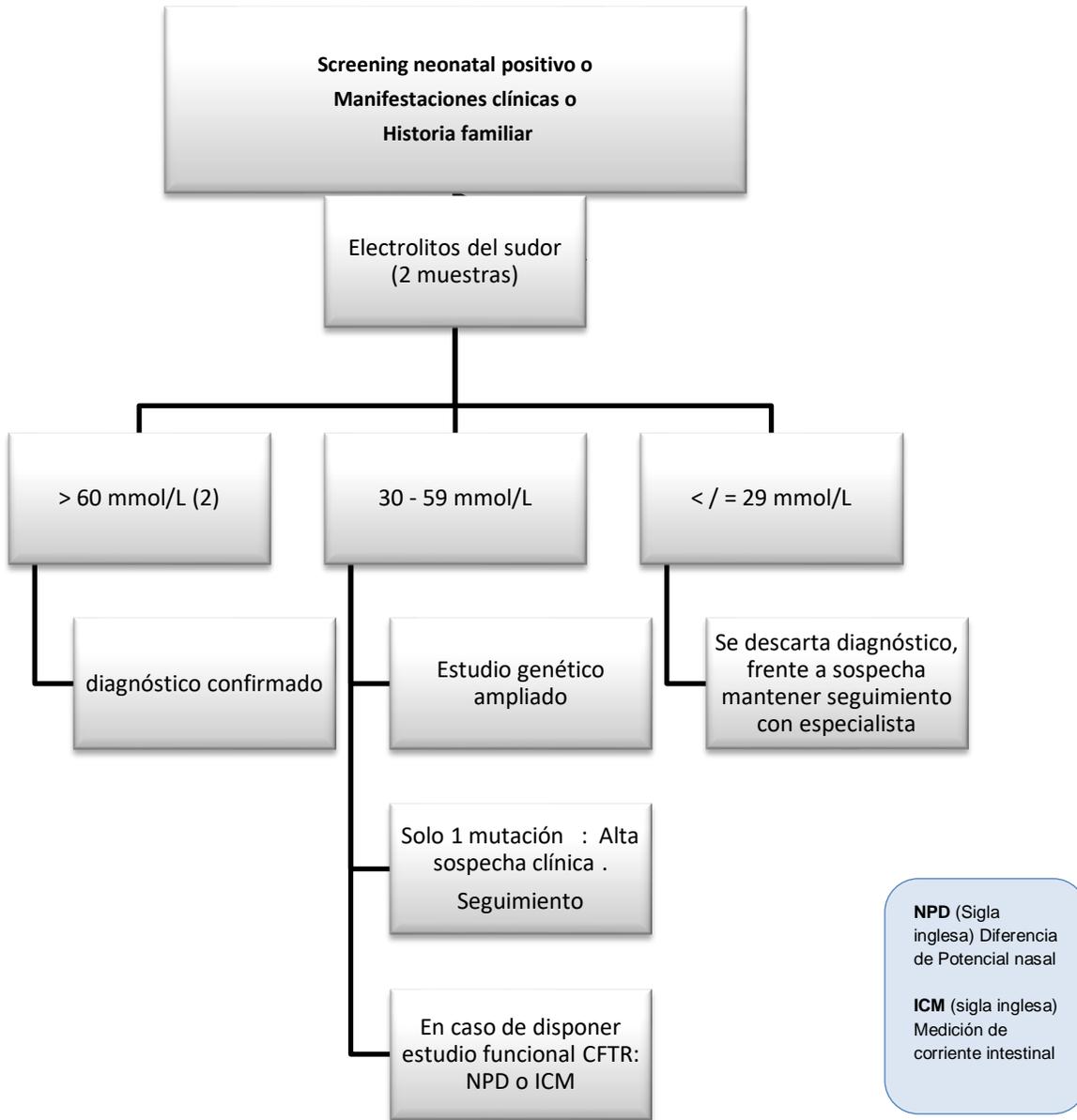
- Neumonía a repetición (2 o más anuales)
- SBO refractario a tratamiento o persistente
- Tos crónica de causa no precisada
- Diarrea crónica, esteatorrea
- Desnutrición crónica
- Tríada: anemia, edema e hipoproteinemia, compromiso nutricional en el lactante
- Deshidratación hiponatrémica con alcalosis metabólica hipoclorémica

- Íleo meconial
- Prolapso rectal
- Ictericia neonatal prolongada
- Obstrucción intestinal distal
- Hepatomegalia y/o enfermedad hepática inexplicadas
- Pancreatitis
- Esterilidad Masculina
- 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 Pseudomona Aeruginosa o Estafilococo dorado en esputo a cualquier edad.
- Poliposis nasal

1.3 FLUJOGRAMA DE DIAGNOSTICO FIBROSIS QUISTICA



1.4 OTRAS CONSIDERACIONES DIAGNÓSTICAS ^{10,11,12}

No se recomienda hablar de FQ no clásica o atípica, pero se debe incluir a estos pacientes dentro del programa de seguimiento y manejo de fibrosis quística en un centro especializado.

1.4.a Desordenes relacionados a disfunción de CFTR

Entidad clínica QUE NO CUMPLE con todos los criterios diagnósticos de FQ. Más frecuente en el adulto

Se caracteriza por:

- Manifestaciones multisistémicas con test sudor valores intermedios o 1 mutación CFTR, sin relevancia clínica.
- Mono sintomática: Obstrucción de vasos deferentes. Bronquiectasias y Pancreatitis recurrente

1.4. b Diagnostico de Fibrosis Quística NO Resuelto:

Manifestaciones clínicas de FQ o Screening positivo o familiar con FQ con:

- Test sudor valor intermedio,
- Estudio genético no concluyente e imposibilidad de realizar estudio de funcionalidad CFTR; se recomienda manejar como FQ y evaluar la respuesta al tratamiento.

1.4.c Screening positivo para FQ con diagnóstico inconcluso o Síndrome metabólico relacionado al CFTR: CFSPID (sigla inglesa)

- Test Sudor $Cl < 30$ mmol/l + 2 mutaciones CFTR (1 de ellas de consecuencias fenotípicas no claras)
- Test sudor Cl 30-59 mmol/l + 1 o ninguna mutación conocida de FQ

Se recomienda:

- Repetir test sudor centro acreditado y con experiencia (+150 test anuales)
- Seguimiento en centro FQ.
- Estudio genético ampliado.
- Estudio funcionalidad CFTR (no disponible en Chile)

1.5 ELASTASA FECAL¹³

Elastasa es una enzima que forma parte de la secreción pancreática exocrina que cataliza la hidrólisis de la elastina nativa. Sus características bioquímicas le confieren resistencia en su paso a través del tracto digestivo. Se concentra en deposición 5 a 6 veces más que en líquido pancreático.

El nivel de Elastasa Fecal 1 (EF1) se determina con un test de ELISA específico y refleja el estado de la capacidad pancreática exocrina. Su determinación se realiza mediante una técnica simple, no invasiva y altamente sensible (93%) y específica (93%) para la determinación de la función pancreática y la diferenciación de insuficiencia pancreática leve, moderada y grave.

Tabla 2: Valores Elastasa Fecal

>200 mcg	100-200 mcg	<100mcg
NORMAL	INSUFICIENCIA MODERADA	INSUFICIENCIA SEVERA

Los resultados son altamente reproducibles intra paciente y NO SE ALTERAN con la toma exógena de enzimas pancreáticas. Pacientes con resultados normales deben reevaluarse anualmente y en lactantes menores, cada 3 meses.

Elastasa debe ser normal al 3º día en recién nacidos de término y a las 2 semanas, en prematuros menores de 28 semanas de gestación.

La muestra debe procesarse con deposición formada siguiendo las indicaciones del laboratorio encargado

1.6 TAMIZAJE (“SCREENING”) NEONATAL^{14,15, 16,17,18,19,20,21}

El tamizaje es la única manera de asegurar el inicio de la enfermedad en un paciente “sano”, sin embargo, existe anomalías inflamatorias significativa respiratoria que puede ocurrir muy temprano en la vida, desde recién nacido, aun sin síntomas. Tamizaje ha demostrado beneficio nutricional en la intervención precoz, antes de los 2 meses, permite la investigación y reconocimiento temprano de infección por pseudomona que es un marcador de sobrevida en que el tratamiento y la erradicación son fundamentales.

En Chile, la técnica de tamizaje consiste en una primera determinación de Tripsinógeno inmunorreactivo (IRT) en el recién nacido, si este es positivo se hace determinación de proteína asociada a pancreatitis (PAP) en la misma muestra de sangre lo que evita que el paciente tenga que tomarse una segunda muestra. Si este segundo test es positivo debe confirmarse la enfermedad con test del sudor.

Resultados de tamizaje positivo no diagnóstica fibrosis quística, solo es sospecha y debe ser confirmado con test del sudor.

Una vez confirmado deberá ser visto por especialista lo antes posible, no más allá de 60 días

SEGUIMIENTO DE LACTANTES CON TAMIZAJE (SCREENING) POSITIVO Y DIAGNOSTICADOS CON TEST DEL SUDOR Y/O GENÉTICA:

Conceptos generales:

- Control mensual por equipo multidisciplinario
- Consejo genético
- Test sudor hermanos
- Educación sobre la enfermedad por enfermera o medico
- Comunicación expedita con el equipo que está a cargo

Manejo nutricional (ver anexo)

- Demografía: Peso, talla y circunferencia craneana en cada visita en percentiles
- Lactancia materna de preferencia
- Inicio de enzimas pancreáticas apenas se tenga el diagnóstico
- La administración de enzimas en lactantes menores alimentados con leche materna debe ser monitorizada por nutricionista con experiencia
- Medición de Elastasa fecal

Intervención kinésica

- Iniciar educación en técnicas kinésicas para los padres con indicaciones sobre administración de terapia inhalatoria, cuidado del compresor y de nebulizador (Ver anexo de kinesiterapia).
- Cultivos secreción bronquial en cada control (hisopado o esputo inducido).
- Si el niño presenta síntomas respiratorios o tiene cultivos positivos seguir normas de esta orientación técnica.

Importante:

Pacientes en que se ha realizado tamizaje pueden tener resultados negativo (falsos negativos) y la alta sospecha clínica obliga a realizar test del sudor y/o genética.

Pacientes en quienes no se ha realizado tamizaje, la alta sospecha clínica obliga a realizar test del sudor y/o genética.

1.7 ESTUDIO GENETICO ^{22, 23,24,25,26,27}

En la FQ confirmada tiene utilidad en la caracterización clínica y pronóstico, como también permite la consejería genética. En los casos de duda diagnóstica, puede ser un examen confirmatorio si se demuestra la presencia de mutación en los dos alelos, en un estudio genético ampliado.

El consejo genético, es un proceso educativo en el que las personas o familiares afectados, o en riesgo de tener una condición que puede ser hereditaria, reciben información sobre la enfermedad, la probabilidad de adquirirla o transmitirla y las maneras de prevenirse o reducirse. Esto es particularmente relevante en FQ, dado su patrón de herencia autosómico recesivo. Es el único método capaz de establecer si otros miembros de la familia son portadores entre los parientes sanos de un caso con mutaciones conocidas.

Una pareja que ha tenido un hijo con FQ, tiene un 25% de probabilidades de tener otro hijo con la misma enfermedad en cada futuro embarazo. Los padres son portadores obligados y los hermanos sanos tienen 2/3 de probabilidades de serlo también.

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad de herencia autosómica recesiva, con variantes que causan pérdida de función del gen CFTR, (proteína reguladora de la conductancia de transmembrana de la fibrosis quística), codificada por este gen. CFTR está localizado en la región cromosómica 7q31 y es un gen grande, de alrededor de 200 Kb organizado en 27 exones enfermedad.

Actualmente, se han descrito más de 2000 variantes en el gen, pero la mayoría son variantes benignas. Están catalogadas como patogénicas a 312 variantes en la base de datos CFTR2. Algunas de estas son más frecuentes en distintas poblaciones y otras se han visto en pocos casos.

Varios cambios tecnológicos y de nomenclatura, ocurridos en los últimos años, han impactado la relevancia e interpretación del estudio genético. El desarrollo de nuevas tecnologías de secuenciación, como la secuenciación masiva en paralelo o secuenciación de nueva generación, ha reducido los costos del análisis genético y ha acelerado el descubrimiento de nuevas variantes.

La secuenciación de la porción codificante del gen ha ido reemplazando gradualmente el uso de paneles de mutaciones comunes, pues tiene mayor rendimiento diagnóstico y menor costo.

La actualización a la nomenclatura de las variantes en las secuencias genéticas tiene el objetivo de reducir ambigüedades e inconsistencias. Se ha eliminado los términos “mutación y “polimorfismos””, y reemplazarlo por “variante”, “cambio” o “alteración”, se ha clarificado la descripción de dichos cambios a nivel de secuencia de genes (precedidos por c. o g.) y proteínas (precedidos por p.) y se ha cambiado el uso de los símbolos de aminoácidos de 1 a 3 letras, entre otras modificaciones. Algunos ejemplos de cambios en nomenclatura de variantes causantes de FQ frecuentes en chilenos se muestran en la Tabla .

Recomendaciones para la clasificación de variantes genéticas en el ámbito clínico

- 1.-Patogénicas
- 2.-Probablemente patogénicas
- 3.-De significado incierto
- 4.-Probablemente benignas
- 5.-Benignas

En general, los laboratorios clínicos informan hallazgos en las 3 primeras categorías.

Tabla 3. Ejemplos de cambios de nomenclatura de variantes patogénicas en el gen CFTR más comunes en pacientes chilenos

Nomenclatura Antigua	Nomenclatura nueva (según secuencia del gen)	Nomenclatura nueva (según secuencia de la proteína)
R117H	c.350G>A	p. Ar7His
R334W	c.1000C>T	p.Ar 4Trp
5T	c.1210-12[5]	Es variante intrónica, no tiene nombre en la proteína
F508 del o delta F508	c.1521_1523delCTT	p.Phe508 del8del
G542X	c.1624G>T	p.Gly542X
R553X	c.1657C>T	p.Arg553X
R1162X	c.3484C>T	p.Arg1162X
3849+10kbC->T	c.3718-2477C>T	Es variante intrónica, no tiene nombre en la proteína
W1282X	c.3846G>A	p.Trp1282X

2. ASPECTOS BRONCOPULMONARES^{28,29}

2.1 CLASIFICACIÓN DE GRAVEDAD

Tabla 4. Uso para financiamiento de canasta GES

Leve	Moderado	Severo
Test de sudor y/o estudio genético positivo sin manifestaciones clínicas de la enfermedad.	FQ con compromiso respiratorio, de manejo ambulatorio.	Antecedente de infección por <i>Pseudomonas</i> , <i>Burkholderia sp</i> o microorganismos multirresistentes.
Enfermedad sin compromiso pancreático ni pulmonar. Desordenes relacionados a disfunción de CFTR Diagnóstico de Fibrosis Quística NO Resuelto	Insuficiencia pancreática. Compromiso hepático moderado.	Presencia de bronquiectasias en TAC de tórax. Diabetes asociada a fibrosis quística. Antecedente de descompensación de la fibrosis quística que haya requerido hospitalización. Desnutrición crónica refractaria a manejo nutricional inicial.
Screening positivo para FQ con diagnóstico inconcluso o Síndrome metabólico relacionado al CFTR		Infeción crónica confirmada Antecedente de ABPA Compromiso hepático severo Compromiso respiratorio y pancreático

Grados de compromiso respiratorio según registro espirométrico: VEF1

En los pacientes capaces de realizar espirometría (en general de 4-5 años o más) el seguimiento de la función pulmonar a través de registros espirométrico permite estratificar el compromiso respiratorio en **UN MOMENTO DETERMINADO** y que se puede modificar en repuesta al tratamiento.

Tabla 5. Grados de Compromiso según VEF1

GRADO COMPROMISO RESPIRATORIO	VEF ₁ (RESPECTO DEL PREDICHO)
Normal	> 90%
Compromiso leve	89-70
Compromiso moderado	69-40
Compromiso grave	< 40%

2.2 EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

Exámenes Generales (de rutina anuales)

- Hemograma, PCR.
- Perfil bioquímico
- Electrolitos plasmáticos
- Electrolitos urinarios+ creatinina plasmática y urinaria
- Calculo de FENA (fracción excretada de sodio)
- Inmunoglobulinas séricas
- Ferritina
- IGE total
- Niveles de vitamina D
- Ecografía abdominal con Doppler portal
- Densitometría ósea sobre los 10 años
- Test de tolerancia a la glucosa sobre 8 años o antes según sospecha clínica
- Glicemia capilar en ayunas y a las 2 h sobre los 8 años en pacientes hospitalizados

Evaluación Respiratoria

a) **RADIOGRAFÍA DE TÓRAX** en proyección AP y lateral, al diagnóstico y luego según la situación clínica

b) **TOMOGRFÍA COMPUTADA DE TÓRAX DE ALTA RESOLUCIÓN (TAC)** con contraste, puede mostrar alteraciones precoces e incluso aparecen antes de los cambios espirométrico, por lo que son de importancia pronóstica y para la evaluación del grado de avance del daño pulmonar. Dependiendo de la situación clínica se solicitará cada 2 a 4 años

c) **TOMOGRFÍA COMPUTADA CAVIDADES PERINASALES.** Para el diagnóstico de sinusitis crónica y pretrasplante.

d) **FUNCIÓN PULMONAR.**

-**Espirometría y la curva flujo-volumen** deben efectuarse desde según la colaboración de cada niño desde los 4 a 6 años. Las pruebas de función pulmonar se correlacionan con el grado de avance de la enfermedad.

El primer parámetro en comprometerse es el flujo FEF25-75%, que refleja compromiso de vía aérea pequeña. El volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) permite anticipar y evaluar exacerbaciones agudas y la respuesta al tratamiento, siendo además el principal parámetro de seguimiento, orientando el pronóstico. La espirometría basal y con respuesta a broncodilatador debe realizarse en cada visita, y en cada una de las exacerbaciones bronquiales.

- **Test de marcha de 6 minutos.** El test de marcha de 6 minutos (TM6), es considerado la prueba sub máxima ideal para evaluar capacidad funcional. Es fácil de realizar, bajo costo y alta correlación con la vida cotidiana. Es un test reproducible y bien tolerado.

Se recomienda para el seguimiento, la evaluación pre y post trasplante pulmonar y en rehabilitación pulmonar.

- **Índice de aclaramiento pulmonar (LCI)** Aun no disponible en Chile es una herramienta más sensible que la espirometría para la detección de enfermedad precoz y bronquiectasias Mide la falta de homogeneidad de ventilación a través del lavado pulmonar de múltiples respiraciones (MBW). La prueba necesita poca coordinación y cooperación ejecutada a volumen corriente y puede ser utilizada en todos los grupos de edad.

e) **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 en cuyo caso se debe realizar saturación nocturna continua (al menos 8 horas) y evaluar la necesidad de oxígeno ambulatorio.

f) **IGE TOTAL ANUAL.** Ver sección Hongos

g) **ESTUDIO BACTERIOLÓGICO DE ESPUTO.** En cada control y cada vez que se presente una exacerbación bronquial. En lactantes y preescolares, se debe tomar la muestra mediante la asistencia kinésica con aspiración traqueal o hisopado faríngeo. En los niños mayores con tos auto inducida. Frente a una exacerbación tomar un cultivo de expectoración basal y luego finalizado el episodio.

Recordar que para el estudio de micobacteria no tuberculosa (anualmente) SOLO ENVIAR DESGARRO, no hisopado

2.3 INFECCION PULMONAR ^{30.31.32.33.34.,35}

2.3 a DEFINICION

Primo infección: Cultivo (+) para un microorganismo que aparece por primera vez o reaparición de un microorganismo luego de un periodo de no documentación microbiológica

Infección intermitente: Cultivos (+) para un mismo microorganismo en menos de la mitad de las muestras mensuales en 1 año. El tratamiento tiene como fin la erradicación bacteriana y se maneja como una Primo infección.

Infección crónica: Cultivos (+) para un mismo microorganismo en la mitad o más de las muestras mensuales en 1 año. El tratamiento tiene como fin disminuir la carga bacteriana y no necesariamente negativizar los cultivos.

2.3. b MICROBIOLOGIA Y CONDUCTA A SEGUIR^{35,36}

- **Estafilococo aureus: meticilino sensible**³⁶

Infecta en forma precoz, siendo habitualmente el primer microorganismo aislado en las secreciones respiratorias con capacidad de producir infección intermitente y/o crónica. La portación nasofaríngea es un importante factor de riesgo para el desarrollo de infección.

El uso de antibióticos profilácticos para S. aureus **no se recomienda** y favorece la adquisición precoz de P. Auriginosa por falta de inhibición competitiva

Conducta a seguir

- En primera infección con paciente sintomático (exacerbado): hospitalizar para tratamiento e.v
- En primera infección con paciente asintomático: Flucloxacilina o Cotrimoxazol por 14 días. Alternativa: Amoxicilina/ácido clavulánico
- En pacientes con infección crónica asintomáticos: no se indica tratamiento.
- En pacientes con infección crónica exacerbados:

Exacerbaciones leves: tratamiento ambulatorio. Moderado o severo: hospitalización

- **Estafilococo dorado meticilino resistente (MRSA) 37.38.39.40**

La presencia de esta bacteria es un marcador de enfermedad severa y se asocia a mayor mortalidad. El tratamiento debe ser más agresivo con Vancomicina o Linezolid e.v en primer episodio sintomático

Erradicación: Rifampicina+Cotrimoxazol o minociclina Aseo nasal con mupirocina y lavado de cuerpo con clorhexidina por 5 días+ 2v al día, gárgaras con clorhexidina al 0.12% 2v al día por 14 días. Además, lavado artículos de cama y juguetes con clorhexidina

Mantención en terapia crónica Vancomicina inhalada

- **Pseudomona Aeruginosa**^{36, 41}

Es el principal microorganismo al cual están enfocados todos los esfuerzos terapéuticos Una vez que se establece la infección crónica el deterioro de la función pulmonar es progresivo y la sobrevida disminuye

Recomendación:**ERRADICACIÓN ACTIVA FRENTE A UNA PRIMOINFECCIÓN, SEA ESTA SINTOMÁTICA O NO.**

- PRIMERA INFECCIÓN CON PACIENTE SINTOMÁTICO: Hospitalizar para tratamiento e.v dependiendo de la sensibilidad, siempre con 2 antibióticos asociados por al menos 14 días y luego continuar con Tobramicina inhalada por 1 mes.
- EN PRIMERA INFECCIÓN CON PACIENTE ASINTOMÁTICO:

Alternativas:

1-Tobramicina inhalada por 28 días y controlar cultivo, si sigue positivo administrar Tobramicina inhalada un segundo mes.

2-Tobramicina inhalada más Ciprofloxacino oral por 28 días.

3-Colistin polvo seco 1.600.000 UI cada 12h por 3 meses más Ciprofloxacino

4-Colistin nebulizado 3.000.000 UI (Por presentación y facilidad de administración) c/12 h por 3 meses más Ciprofloxacino oral

Si continua positivo hospitalizar para tratamiento endovenoso.

En pacientes que tengan factores de riesgo, cultivo con bacterias multirresistentes o ante la duda del tratamiento se sugiere hospitalización para manejo e.v precoz.

Luego de suspendido el tratamiento, el seguimiento con cultivos es mandatorio

INFECCION CRONICA**PACIENTES CON INFECCIÓN CRÓNICA ASINTOMÁTICOS:**

- Tobramicina inhalada mes por medio (Tobramicina en polvo es igualmente efectiva) o colistin inhalado mes por medio o ambos alternados dependiendo del cuadro clínico.

Alternativa de tercera línea (sólo pacientes con falla a tratamiento y resistencia demostrada a otros ATB): Aztreonam nebulizado 75 mg cada 8 h.

EN PACIENTES CON INFECCIÓN CRÓNICA SINTOMÁTICOS:

- Exacerbación leve: mantener Tobramicina o Colistin nebulizado más Ciprofloxacino por 14 días, con seguimiento estricto semanal
- Exacerbación moderada o severa: Hospitalizar para terapia e.v

- **Stenotrophomona maltophilia** ⁴²

Bacilo Gran negativo con resistencia a varios antibióticos, hallazgo cada vez más frecuente puede aislarse en forma intermitente o producir una colonización/infección bronquial crónica. Generalmente se encuentra en pacientes con compromiso grave de la función pulmonar, pero aún no está claro si la infección crónica es solo un marcador de gravedad de la enfermedad o si la presencia tiene una relación causal con la progresión clínica

Algunos autores han demostrado que la infección crónica constituye un predictor independiente de exacerbación pulmonar que requieren hospitalización y antibióticos. La decisión de tratamiento antibiótico debe ser **INDIVIDUALIZADA** según síntomas del paciente, compromiso de la función pulmonar y el aislamiento del patógeno en los cultivos.

Tratamiento de elección: Cotrimoxazol oral por 3-4 semanas.

En condiciones de no respuesta asociar Cotrimoxazol con alguna alternativa descrita en la siguiente Tabla:

Tabla 6: Indicación dosis antibióticos

ANTIBIÓTICOS	DOSIS PEDIÁTRICA	DOSIS ADULTA
Cotrimoxazol	4-5 mg/kg (Max 240 mg) de trimetoprim e.v u oral cada 12 h	4-5 mg/kg (Max 240 mg) de trimetoprim e.v u oral cada 12 h
Alternativas: Doxiciclina*	2 mg/kg/12 h oral	100 mg cada 12 h oral
Levofloxacino	< 5 años: 10 mg/kg e.v u oral cada 12 h > 5 años 10 mg/kg e.v u oral una vez al día	500-750 mg e.v u oral una vez al día
Tigeciclina	1.2 mg/kg e.v cada 12 h	50 mg e.v cada 12 h

***No utilizar en menores de 8 años**

- **Achromobacter**⁴²

Achromobacter xylosoxidans es el de mayor importancia clínica en FQ siendo la tasa de colonización/infección de un 2-18%. Es un bacilo Gram negativo cuyo impacto clínico está en discusión, afectando a pacientes de mayor edad y con mayor compromiso pulmonar. Se puede asociar a un deterioro clínico y exacerbaciones pudiendo ser causante de neumonías y bacteriemias.

Tienen resistencia innata a múltiples antibióticos como Aminoglicósidos, Aztreonam y algunas penicilinas y cefalosporinas, lo que complica su manejo. Los antibióticos más activos son

carbapenémicos, tazonom, cotrimoxazol y quinolonas. Por lo anterior, en caso de exacerbación se sugiere una asociación de antibióticos por 14 a 21 días

Tabla 7: Terapia Antibiótica por 14 a 21 días

Antibióticos	Dosis pediátrica	Dosis adulto
Meropenem o	40 mg/kg/dosis ev cada 8 h	2 g /dosis ev cada 8 h
Imipenem	15-25 mg kg/dosis ev cada 6 h	500 mg- 1 g dosis ev cada 6 h
<u>Más uno de los siguientes</u>		
Ciprofloxacino	10 mg/kg/dosis ev o 20 mg/kg vo cada 8 h*	400 mg cada 12 h ev o 750 mg vo cada 12 h
Trimetropin/sulfametoxazol	5 mg/kg (máx. 240 mg) de trimetropin ev u oral cada 6 a 8h	5 mg/kg (máx. 240 mg) de trimetropin ev u oral cada 6 a 8h

*El efecto bactericida se potencia dándolo 3 veces al día

En primer aislamiento con paciente exacerbado: Tratamiento e.v y considerar continuar con tratamiento inhalatorio con colistin por hasta 3 meses.

Infección crónica: Considerar tratamiento inhalatorio con colistin o Meropenem nebulizado por periodo prolongado.

- **Burkholderia cepacia complex (BCC)^{42, 43}**

Es un grupo de bacilos Gram negativos cuyas especies más frecuentemente implicadas en infecciones respiratorias son *B. cenocepacia* (*genomovar III*) y *B. multivorans* (*genomovar II*).

El curso clínico de pacientes infectados por BCC es variable, desde una colonización asintomática a un deterioro progresivo e incluso fulminante, pero lo habitual es que el paciente presente un compromiso funcional progresivo. Su manejo es complejo dado que son microorganismos resistentes a múltiples antibióticos siendo la erradicación muy difícil, por lo que el objetivo del tratamiento es disminuir la carga bacteriana y la respuesta inflamatoria.

La antibioterapia combinada usando 2 o 3 antibióticos por **21 días** es la estrategia más utilizada sugiriéndose un período de consolidación de 2 meses

Tabla 8: Terapia antibiótica inicial de inducción de 21 días.

ANTIBIÓTICOS	DOSIS PEDIÁTRICA	DOSIS ADULTO
Meropenem o Ceftazidima	40 mg/kg/dosis e.v cada 8 h 50 mg/kg/dosis e.v cada 6 h	2 g e.v cada 8 h 2 g cada 8 h e.v
<u>Mas uno de los siguientes</u>		
Amikacina o Tobramicina	30 mg/kg/ e.v cada 24 h 10 mg/kg/e. v cada 24 h	30 mg/kg/e.v cada 24 h 10 mg/kg/e.v cada 24 h
Trimetropin/sulfametoxazol	4-5 mg/kg (máx. 240 mg) de Trimetropin e.v u oral cada 12 h	4-5 mg/kg (máx. 240 mg) de Trimetropin e.v u oral cada 12 h
Aztreonam	50 mg/kg/dosis e.v cada 8 h	2 g cada 8 h e.v

Tabla 9: Terapia antibiótica de consolidación de 2 meses.

ANTIBIÓTICOS	DOSIS PEDIÁTRICA	DOSIS ADULTO
Trimetropin/sulfametoxazol	4-5 mg/kg (máx. 240 mg) de Trimetropin e.v u oral cada 12 h	160/800 oral cada 12 h
Tobramicina inhalada O Tobramicina Polvo (POdhaler 28mg /cap)	NBZ con 300 mg cada 12 h 4 capsulas Cada 12 h	NBZ con 300 mg cada 12 h 4 capsulas Cada 12 h
Azitromicina	250 mg oral trisemanal	250 mg oral trisemanal

Se sugiere ciclos con **Tobramicina** inhalada en Infección crónica por *BCC* en pacientes con deterioro funcional progresivo, **reevaluando su continuidad** en caso de no observar beneficio clínico

- **Mycobacterias no TBC (NTMB)** ^{44, 45,46,47}

Incluye todas las micobacterias excepto **M. tuberculosis** y **M. leprae**. Son microorganismos ubicuos en el ambiente con amplia distribución en aguas y suelos, identificándose más de 60 especies causantes de patología humana

Tienen una prevalencia más alta en pacientes con FQ que ha ido en aumento estimándose entre

6-13 % de tasa de cultivos positivos. En pacientes de Estados Unidos la especie más comúnmente aislada es Mycobacterium avium complex (MAC) y Mycobacterium. abscessus en Europa e Israel.

Los criterios diagnósticos de la enfermedad pulmonar por NTMB (ATS/IDSA) son los mismos para pacientes con y sin FQ

1.-Imágenes compatibles: Bronquiectasias multifocales con nódulos pequeños múltiples en TAC pulmonar de alta resolución.

2.- Presencia de al menos dos cultivos de expectoración positivos para NTMB o al menos un cultivo positivo obtenido por lavado bronco alveolar y la exclusión de otras alternativas diagnósticas.

TRATAMIENTO:

Fase intensiva de 3-4 semanas: Incluye un macrólido oral diario (preferiblemente azitromicina) más amikacina endovenosa y alguno de los siguientes: Tigeciclina, Imipenem o Cefoxitina e.v

Fase de continuación debe incluir un macrólido oral diario (preferiblemente azitromicina), amikacina inhalada (de uso e.v), junto con **2 o más** de los siguientes antibióticos orales adicionales: minociclina, clofazimina, moxifloxacina y linezolid.

La enfermedad pulmonar por MAC sensible a claritromicina debe tratarse con un régimen diario de antibióticos orales que contiene un macrólido (preferiblemente azitromicina), rifampicina y etambutol. Si hay evidencia radiológica de cavitación o síntomas sistémicos se puede considerar el uso de 1 a 3 semanas de amikacina endovenosa.

Recomendación:

1.-Tomar cultivo de expectoración cada 4 a 8 semanas y mantener tratamiento hasta 12 meses posterior a la negativización de los cultivos

2.- Monitorizar activamente función visual, auditiva, renal y hepática. Debido a la alta incidencia, de toxicidad por fármacos

3.-Búsqueda en forma dirigida en cultivos de expectoración por lo menos una vez por año.

Éxito del tratamiento cultivos negativos por más de 1 año

- **Hongos**, , 48,49,50,51.56

1.- Aspergillus es el hongo más común encontrado en el esputo de pacientes con FQ (10 a 25% en adolescentes y adultos). La colonización es un hallazgo en el 32,5%, la implicancia clínica es

controversial: Si se presenta deterioro de la función pulmonar y/o exacerbaciones frecuentes no atribuibles a otros gérmenes descartar bronquitis por *Aspergillus*. La enfermedad invasiva y el aspergiloma son muy infrecuentes

1 A- Aspergilosis broncopulmonar alérgica: (ABPA) Sensibilización por *Aspergillus* es el primer paso en la patogénesis de ABPA, (40 %) y es la complicación más frecuente (2-15%)

Cuando sospechar:

Deterioro clínico agudo o subagudo que no responde a tratamiento antibiótico y no es atribuible a otra etiología

Cuadro clínico: sibilancias, dolor u opresión torácica, falta de respuesta a antibióticos, fiebre y malestar general, desgarro espeso de color café o moldes bronquiales oscuros, aunque estos síntomas pueden no estar presentes

Criterios obligatorios (ambos presentes)

- Test cutáneo + para *Aspergillus* (mayor a 3mm) o IGE específica (+) a *Aspergillus fumigatus* (alto valor diagnóstico)
- IGE total > 1000 UI (Alto valor diagnóstico)

Otros Criterios (debe cumplir 2 de 3)

- IGG específica +
- Nuevas imágenes radiológicas o del TAC
- Eosinofilia > 500 x mm³

Tratamiento: Corticoides orales y terapia antifúngica más manejo ambiental (humedad, tierra, desechos orgánicos demoliciones)

- **Corticoides: Constituye el tratamiento principal.**

1.-Prednisona oral: 2 mg/kg/día (máximo 40 mg diarios) por 2 semanas, luego 1 mg/kg/día (máximo 20 mg) por 2 semanas y luego 1 mg/kg (máximo 10 mg) en días alternos por 10 semanas.

Evaluación de respuesta clínica: mejoría de los síntomas, volver a la función pulmonar previa al tratamiento tener en cuenta que los niveles de IGE demoran varios meses en descender, Puede haber recaída al 2º- 3º año necesitando dosis altas por períodos más largos de tiempo.

2.- Pulsos de metilprednisolona:^{52, 53.54.55.}

Es una alternativa cuando el corticoide oral no es bien tolerado bajo circunstancias especiales (ej.: Paciente diabético) debiéndose esperar más trabajos que respalden su uso de rutina en los pacientes con F.Q.

Indicación: Bolos (15 a 20 mg/kg/día) administrados en 6 horas, por 3 días seguidos (dosis máxima 1 g) cada mes, hasta la mejoría clínica y disminución de IGE habitualmente 3 meses.

Los efectos adversos con este tratamiento incluyen hipertensión arterial, debilidad, mialgias, hiperglicemia transitoria, cefalea y a veces arritmias.

Tratamiento antifúngico: de rutina en pacientes con ABPA (ver tabla de dosificación)

1.- Itraconazol:

Tiempo: 6 semanas, dependiendo de la evolución se puede prolongar hasta 6 meses

Importante: Vigilar función renal y hepática regularmente. Suspender ranitidina – omeprazol y dar con cítricos (jugo de naranja), con el estómago vacío.

2.- Voriconazol: Es la nueva alternativa con mejor absorción y no se afecta con el pH, pero presenta mucha variación de los niveles plasmáticos entre pacientes.

Medir niveles plasmáticos valle a los 7 -10 días de tratamiento (pre-dosis). Niveles plasmáticos óptimos 1,3 – 5,7 mg/L.

Efectos colaterales: Alteración de pruebas hepáticas, hipoacusia, foto sensibilidad.

Hay que recordar que la resistencia a los azólicos ha ido aumentando (5-8%)

Otras alternativas en casos excepcionales:

Anfotericina nebulizada (no liposomal): Se ha usado para casos refractarios a tratamiento. Puede producir broncoespasmo y tos por lo que se debe administrar un broncodilatador previamente. Si no hay respuesta considerar Anfotericina liposomal.

Anticuerpo monoclonal anti IGE: Omalizumab:⁵⁷ Se ha usado para disminuir la dosis de corticoides en pacientes difíciles de manejar, metaanálisis Cochrane no muestra mejoría significativa para recomendar su uso de rutina.

Corticoides inhalados no han demostrado eficacia terapéutica

1.B- Bronquitis por Aspergillus ⁴⁸

Sospechar en las siguientes situaciones:

- **Cultivo desgarro positivo Aspergillus, más:**
- Exacerbaciones respiratorias con caída de función pulmonar que no responden con antibióticos
- IGE específica para Aspergillus +
- IGG específica para Aspergillus +
- IGE Total menos de 500 x mm³, sin imágenes tomográficas nuevas.

Se puede medir PCR en tiempo real en sangre y en esputo (sensibilidad 98% comparado con cultivo) y Galactomanano en esputo o LBA. (Punto de corte > 0.5 ODI: índice de densidad óptica)

Tratamiento: Ver tabla tratamiento antifúngico

Itraconazol o Voriconazol, de 2 a 6 semanas o hasta observar mejoría de tos, calidad de esputo y función pulmonar. **Se recomienda realizar antifungigrama (test de sensibilidad) en pacientes refractarios a tratamiento.**

Otros hongos: El hallazgo de otros hongos: complejo de especies Scedosporium apiospermum, lomentospora prolificans y cándida sp son hallazgos cada vez más frecuentes en secreciones de pacientes FQ. La prevalencia ha ido en aumento siendo Scedosporium el segundo más frecuente de los hongos filamentosos encontrados (14 %) Este hongo se encuentra en la tierra, agua contaminadas y estiércol de animales. Al colonizar la vía aérea genera respuesta inmune, puede asociarse con aspergillus. El rol patogénico no está bien establecido.

- **Virus respiratorios ⁶⁰**

Las infecciones virales están asociadas con un aumento de la inflamación de la vía aérea y mayor aislamiento de bacterias habituales en FQ. En épocas epidémicas de virus respiratorios se debe iniciar tratamiento antibiótico. Amoxicilina/ácido clavulánico o macrólidos por 1-2 semanas y prolongar por 1 semana desde que el paciente este asintomático. Evitar las cefalosporinas por aparición de resistencia de la pseudomona.

Si el paciente no está libre de síntomas a las 2 semanas debe ser reevaluado.

2.4 OTROS TRATAMIENTOS EN FIBROSIS QUÍSTICA

2.4. a Hidratantes secreción bronquial: Solución hipertónica ^{61,62,63,64,65,66}

Es una alternativa barata y segura que se debe utilizar desde el diagnóstico.

Solución al 7%: preparar con 2/3 de solución de NaCl al 10%, diluida con 1/3 de agua bidestilada. De la solución resultante, nebulizar 4 ml 2 veces al día. En lactantes nebulizar al 5% (mitad de cloruro de sodio y mitad de agua destilada) por 2 veces al día, si es bien tolerada subir la concentración al 7%

Usar sola o alternada con DNasa. Tiene un efecto complementario de fluidificar secreciones

2.4. b Mucolíticos: Alfa-Dornasa ^{66,67,68,69}

Alfa Dornasa es una desoxiribonucleasa recombinante humana que hidroliza el DNA extracelular en pacientes con fibrosis quística y reduce el visco elasticidad del esputo.

Los ensayos clínicos han mostrado mejoría del VEF1 y disminución del número de exacerbaciones con respecto a placebo. Los cambios se evidencian a partir del primer mes de uso lo que apoya su uso crónico y no sólo durante exacerbaciones. El efecto del tratamiento se pierde al suspender la terapia.

Indicación

- Uso crónico en paciente con compromiso pulmonar moderado a severo a cualquier edad dado que no hay reacciones adversas de importancia y el desarrollo temprano de la enfermedad.
- En exacerbaciones, independientemente de la edad

Dosis 2,5 mg (2,5 ml) sin diluir, en nebulizador PARI LC Jet Plus Parí Baby o Durable side stream o nebulizador de malla (e flow) con compresor hasta que se consuma todo, una vez al día.

En casos de exacerbación grave pueden beneficiarse con indicación 2 v al día

Efectos adversos más frecuentes: alteraciones de la voz, faringitis, edema facial y malestar gástrico, son transitorios y no constituyen indicación de suspensión de la droga.

No hay diferencia de efectividad demostrada usado pre o post kinesiterapia

Nota: Otros mucolíticos (orales o inhalatorios): No tienen indicación en FQ

2.4. c Broncodilatadores

Beta2 agonistas de acción corta.: Deben usarse en aerosol presurizado con aerocámara antes de kinesiterapia, tratamientos nebulizados y ejercicio, como también a libre demanda en aquellos pacientes que presentan clínicamente sibilancias y que demuestran respuesta broncodilatadora significativa.

Beta2 agonistas de acción prolongada: En mayores de 2 años con hiperreactividad en que se demuestre beneficio clínico y/o funcional, utilizar en aerosol presurizado con aerocámara, asociado siempre a corticoide Inhalado.

2.4. d Corticoides ^{70,71}

Corticoides sistémicos: Prednisona

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.

Uso prolongado: En Aspergilosis broncopulmonar alérgica

Bronco espasmo severo intratable: 2 mg/kg/día con tope de 40 mg/día. Reducir lo más pronto posible dependiendo de la respuesta, pasar a dosis cada 48 h.

Alternativa uso de bolos de metilprednisolona: Ver ABPA

Se debe estar atento a los efectos colaterales y en especial a desencadenar diabetes, retraso del crecimiento, hipertensión arterial, cataratas y osteoporosis

Corticoides inhalatorios: Indicado en pacientes con hiperreactividad bronquial moderada y severa demostrada.

Factor de riesgo en adquisición de Aspergillus y de resistencia antibiótica en bacterias habituales

No hay beneficio con el uso prolongado en niños asintomáticos.

2.4.e Antiinflamatorios. ^{72,73}

Azitromicina: es un antibiótico del grupo de los macrólidos con efecto demostrado antiinflamatorio. Indicado en pacientes que tengan o hayan tenido infección por Pseudomonas Aeruginosa (PS). También se ha visto efecto en preescolares sin infección por PS.

El inicio de acción es lento (1-2 meses) y debe usarse por lo menos durante 6 meses.

Usar una vez al día, tres veces por semana, en las siguientes dosis:

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

Ibuprofeno Antinflamatorio que ha probado ser útil, sin embargo, el nivel terapéutico está muy cercano al nivel toxico por lo que debe monitorizar con niveles plasmáticos

2.4. f Secuencia de administración de terapia inhalatoria

En los pacientes que usan más de un fármaco por vía inhalatoria la administración debe ser cada 12 h

- 1º Beta 2-agonista,
- 2º DNasa o solución hipertónica,7%
- 3º Kinesiterapia dentro de 2 horas de haber recibido DNasa o solución hipertónica
- 4º Antibiótico nebulizado o polvo.

2.5 EXACERBACIÓN RESPIRATORIA. ^{74,75,76,77}

Se considera un evento adverso severo **El 30% de los pacientes no recuperan los valores espirométricos previos...**

Sospechar exacerbación respiratoria 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
- Aumento de la frecuencia respiratoria o de la disnea
- Deterioro de las pruebas de función pulmonar (caída de VEF₁10% y/o reducción de 2 o más puntos en la saturación de O₂) / Nuevos infiltrados en la radiografía de tórax
- Pérdida del apetito, decaimiento, baja de peso
- Fatiga o disminución de la tolerancia al ejercicio

Las exacerbaciones requieren tratamiento antibiótico endovenoso, salvo aquellas leves (modificación de la cantidad y calidad de la expectoración y aumento de la tos sin otros hallazgos) en que la respuesta dentro de las primeras 48 horas de tratamiento oral es favorable. El diagnóstico de una exacerbación debe basarse en cambios clínicos sutiles, que permitirá abordar su tratamiento en forma ambulatoria.

No descartan el diagnóstico de exacerbación: la ausencia de fiebre y de hallazgos al examen pulmonar, la falta de cambios en la radiografía de tórax y la presencia de un hemograma o reactantes de fase aguda dentro de la normalidad.

2.6 HOSPITALIZACIÓN^{78,79,80,81,82,83}

Siempre en aislamiento respiratorio con medidas de control de infección intrahospitalarias.

INDICACIONES DE HOSPITALIZACIÓN DE CAUSAS RESPIRATORIAS

- Exacerbación respiratoria moderada y severa
- Hallazgo de cultivos positivos a: estafilococo multirresistentes, enterococo resistente, bacterias resistentes a carbapenémicos y clostridium difficile
- Mala respuesta a tratamiento ambulatorio
- Complicaciones graves (neumotórax- hemoptisis)

Otras indicaciones

- Trastorno familiar y/o falta de red de apoyo
- Cirugía electiva (catéter, gastrostomía, cirugía dental, sinusitis)
- Trastorno hidroelectrolítico
- Complicaciones nutricionales (poco progreso en peso)
- Complicaciones digestivas (Obstrucción intestinal, pancreatitis)
- Diabetes descompensada

Historia clínica debe consignar:

- Motivo de hospitalización
- Anamnesis y examen físico completo con peso (en kg y percentiles), talla (percentiles o Z score dependiendo de la edad), circunferencia craneana (en menor de 1 año), signos vitales y saturometría de pulso de oxígeno
- Último cultivo positivo de secreción bronquial y su sensibilidad (fecha).
- Pruebas de función pulmonar (FEV1, FVC FEF 25/75%) realizadas el último año, si aplica
- Antecedentes de hospitalizaciones anteriores
- Tratamientos actuales con dosis y frecuencia
- Manejo del nebulizador y equipo. (Anexo 16).
- Técnicas kinésicas usadas.
- Alergia o reacciones adversas a medicamentos
- Antecedentes psicosociales: Registrar ausentismo escolar, condiciones de la vivienda, presencia de mascotas, tabaquismo activo o pasivo, situación socio – económica, embarazo.

Procedimientos y exámenes durante la hospitalización

- Peso 2 veces por semana, circunferencia de cráneo en menor de 1 año
- Radiografía de tórax
- Función pulmonar (espirometría) al ingreso, luego semanal.
- **Cultivo de esputo corriente o inducido con solución hipertónica o hisopado faríngeo** ingreso, y luego al alta
- Aspirado nasofaríngeo para diagnóstico viral según sospecha clínica.

- Hemograma, Proteína C reactiva, Electrolitos plasmáticos, perfil bioquímico semanal, perfil hepático con tiempo de protrombina, niveles de vitaminas liposolubles Repetir según cuadro clínico
- Saturometría continua nocturna al egreso en pacientes con FEV1 <50% o sospecha de desaturación nocturna
- Monitorizar niveles plasmáticos de antibióticos

2.6. a Indicaciones de tratamiento durante la hospitalización

Recordar que la farmacocinética de los antibióticos en FQ es diferente a pacientes que no padecen la enfermedad: en general se necesitan dosis mayores

Acceso venoso: Catéteres de inserción periférica mediante inserción percutánea o catéter venoso central con reservorio en pacientes con difícil acceso o que requieren tratamiento parenteral frecuente (**Ver** capítulo de enfermería)

A.-Tratamiento antibiótico en paciente hospitalizado

Paciente con cultivos previos (-), cultivos con flora comensal y/o falta de cultivos previos: Iniciar tratamiento antibiótico triasociado con cobertura para SA y P. Aeruginosa hasta el rescate del cultivo (5 -7días).

Si el resultado del cultivo es (+) ajustar del tratamiento según microorganismo identificado y antibiograma por 14-21 días según respuesta clínica y el microorganismo aislado.

Si el resultado es (-) completar 14 días de tratamiento triasociado.

Pacientes con cultivos (+) a microorganismos habituales (*S. pneumoniae*, *M. catharralis*, *H. influenzae*) completar 14 días de tratamiento convencional de primera línea según antibiograma.

Pacientes con cultivos previos (+): iniciar tratamiento antibiótico según ultimo microorganismo documentado y considerando cubrir microorganismos con infección intermitente y/o crónica.

Ajustar tratamiento según resultados de cultivo según microorganismo y antibiograma

2.6. b Suministro de antibióticos

Idealmente en **el manejo de las drogas se debería contar con un Q.F** clínico cuyo rol es

- Optimizar los tratamientos antimicrobianos según los parámetros de farmacocinética y farmacodinamia
- Interpretar los niveles plasmáticos de antibióticos y antifúngico
- Generar planes de farmacovigilancia activa y reportar reacciones adversas

- Orientar al equipo clínico en el uso de nuevos medicamentos
- Evaluar interacciones farmacológicas de los pacientes que reciben múltiples drogas
- Apoyar al equipo de enfermería con respecto a diluciones, administración y estabilidad de los medicamentos

Para su correcto uso, el suministro de algunos antibióticos debe acompañarse con medición de niveles plasmáticos

- **Aminoglicósidos: Medición de niveles**

Nivel Peak: Se relaciona con la eficacia y se mide entre 30 minutos a 1 hora después de finalizada la infusión. El valor debe ser 10 veces el de la CIM. En caso de estar en un tratamiento empírico se sugiere un nivel peak de 40 ug/ml.

Nivel Valle: se toma previo (hasta 30 minutos) a la administración del aminoglicósido, su valor debe ser menor a 1 ug/ml para así evitar la aparición de nefrotoxicidad.

El peak se debe medir luego de la segunda dosis del antibiótico mientras que el valle puede ser previo la tercera dosis.

Los pacientes con dosis altas de amikacina (30 mg/kg/día), tratamiento mayor a 7 días y uso concomitante de fármacos nefrotóxicos son los que más se benefician con la monitorización.

Ototoxicidad evaluación auditiva antes, durante y después de la terapia (ver capítulo VIII manifestaciones otorrinolaringológicas)

- **Vancomicina: Medición de niveles**

Fármaco que depende tanto del tiempo como de la concentración para ejercer su efecto bactericida, perteneciendo a la clase área bajo la curva sobre la CIM. Se recomienda medir niveles peak y valle con el fin de aproximarse a un valor de área bajo la curva sobre la CIM, el cual, debe ser mayor a 400. En caso de no contar con Farmacéutico Clínico, monitorizar niveles valle (pre dosis) Rango :10-20 ug/ml.

El tiempo ideal de monitorización es previo a la 4ª dosis, así también, en el caso de niveles fuera de rango terapéutico se recomienda volver a tomar niveles luego de 4 dosis post ajuste. En tratamientos prolongados, se recomienda la medición de niveles plasmáticos de forma seriada.

Además, durante el tratamiento asociado de Aminoglicósidos y vancomicina monitorizar la función renal (creatinina sérica y nitrógeno ureico) y en tratamiento prolongados medición **semanal de la función renal**.

- **Beta lactámicos:** Utilizar infusiones prolongadas de 3 horas para cefepime, ceftazidima y meropenem. con el fin de aumentar su eficacia especialmente en pacientes con infección crónica por Pseudomonas Aeruginosa
- **Colistinmetato sódico inhalado**

No disponible en Chile para nebulizar, se puede usar la solución intravenosa.

Forma de administración: Usar mínimo 4 ml de agua destilada por ampolla de Colistinmetato y administrar inmediatamente, ya que el paso del tiempo favorece el paso de Colistinmetato a colistin el que se asocia con broncoespasmo. Durante el procedimiento de nebulización y debido al espesor que tiene el medicamento, se pueden adicionar al nebulizador 4ml de suero fisiológico a fin de lograr una mezcla que permita alcanzar el tamaño ideal de la partícula, para mejorar la penetración al parénquima pulmonar y el funcionamiento del nebulizador mismo (evitando que este se tape).

2.6.c Otras indicaciones durante la hospitalización

- Kinesiterapia respiratoria al menos 3 veces día.
- DNasa diaria mientras dura la hospitalización.
- Solución hipertónica 5-7% por 2v al día
- Según estado clínico: alimentación oral, por sonda naso gástrica o por gastrostomía.
- Mantener tratamiento enzimático y vitaminas

2.6.d Evaluación psicológica del paciente y su familia

Realizar intervenciones durante y después de la hospitalización. (Ver Cuidado paliativo). Idealmente y en forma semanal se debe discutir la situación de los pacientes hospitalizados, en una reunión interdisciplinaria con todos los miembros del equipo de salud a cargo.

2.7 COMPLICACIONES RESPIRATORIAS ^{84,85,86}

2.7.a Insuficiencia respiratoria: Tratamiento convencional.

2.7.b Dolor torácico: El dolor torácico inespecífico es generalmente de origen músculo-esquelético y raramente se origina en el pulmón o pleura. Su tratamiento es sintomático (analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos).

2.7.c Neumotórax y neumomediastino: Se manifiesta como dolor torácico unilateral, de inicio brusco. El diagnóstico es clínico y radiológico.

- Neumotórax pequeño y hemodinámicamente estable puede manejarse en forma ambulatoria con control médico a las 48 h y radiológico según evolución clínica.
- Hospitalizar para tratamiento con tubo pleural en aquellos con acumulación aérea mayor Solo si el neumotórax es recurrente, debe considerarse pleurodesis.
- No suspender tratamiento inhalatorio.

- Suspender uso de BiPAP y técnicas kinésicas.
- Una vez dado de alta no levantar elementos pesados (> 2 kg), no hacer espirometría, durante 2 semanas
- No volar en avión ni hacer ejercicio entre 4 a 6 semanas.

2.7.d Hemoptisis: Ocurre en el 9% de los pacientes, en general adultos y/o enfermedad severa. Sangramiento leve menor a 5 ml, moderada entre 5 y 240 ml y masiva, volúmenes mayores

Hospitalizar todo paciente con sangramiento moderado y severo.

- Debe tratarse con antibióticos (considerada exacerbación) y no suspender terapia inhalada
- Reposo en decúbito supino con cabecera levantada a 30°. Si es posible determinar el sitio de sangramiento, colocar en decúbito lateral con el sitio sangrante hacia abajo
- Suspender kinesiterapia respiratoria y drogas potencialmente hemorrágicas o irritantes de vía aérea (aspirina, solución hipertónica y antibióticos nebulizados).
- Ventilación no invasiva debe ser suspendida en hemoptisis masiva
- Oxigenoterapia según necesidad
- Tomar hematocrito, hemoglobina y exámenes de coagulación
- Administrar vitamina K por vía IM (0,5 mg/kg dosis máxima 10 mg) en espera de exámenes y ácido tranexámico 30-50 mg/kg/día, fraccionados cada 6-8 horas, por vía IV.
- Transfusión sanguínea en caso de hemoptisis masiva, con signos de inestabilidad hemodinámica.
- Si la hemorragia persiste, en un paciente hemodinámicamente estable, realizar endoscopia rígida para ubicar sitio de sangramiento, tamponar el sitio con catéter de Fogarty, lavado con vasoconstrictor y **para programar angiografía selectiva** con embolización o eventualmente cirugía como última alternativa cuando hay recidiva del sangramiento, habitualmente lobectomía del sitio de sangramiento
- Debe trasladarse a un centro de mayor complejidad y capacitado.

2.8 PROCEDIMIENTOS ESPECIALES

2.8. a Broncoscopia ^{87,88,89,90,91}

En estos pacientes el estudio microbiológico es fundamental, las muestras pueden ser obtenidas a través de expectoración, hisopado oro faríngeo o lavado bronco alveolar (LBA), para su adecuado y oportuno tratamiento. Es importante evaluar anatomía y funcionalidad de la vía aérea.

Desde el punto de vista de la investigación el LBA tiene un importante rol en la búsqueda de gérmenes y elementos inflamatorios que permitirían cambiar el curso de la enfermedad.

No hay apoyo en la literatura que deba realizarse en forma rutinaria ni que sea superior a una muestra adecuada de expectoración, de esputo por aspiración traqueal o hisopado.

Indicaciones:

- Evaluación anatómica y funcional: descartar malformaciones
- **Pacientes, incluido lactantes, con síntomas persistentes, con exacerbaciones muy frecuentes o con respuesta subóptima a antibióticos convencionales y cultivos negativos por la sospecha de Pseudomona o otros microorganismos más difíciles de aislar.**
- En casos de signología focalizada clínica y radiológica.
- En pacientes trasplantados para evaluar: infecciones, revisión de los sitios de anastomosis por posibles complicaciones quirúrgicas como estenosis bronquial, Biopsia transbronquial, vigilancia de recuentos celulares y marcadores de rechazo o una simple evaluación local.
- En investigación clínica: Estudio del microbioma y su rol patogénico en la evolución, la presencia de biomarcadores tales como la elastasa del neutrófilo presente a los 3 meses de edad, sería un indicador de bronquiectasias a los 3 años
- Recuento de neutrófilo e IL-8 elevado se relaciona con mayor compromiso supurativo.

Actualmente se están realizando estudios en biomarcadores del LBA en relación a nuevas terapias a nivel del CFTR, modificadores genéticos, tratamiento antiinflamatorio para cambiar curso de enfermedad, especialmente en lactantes

En LBA. Realizar: Análisis de celularidad, estudio microbiológico de rutina incluido micobacterias, hongos. Según cuadro clínico, solicitar: PCR para otros gérmenes, galactomanano, lipófagos.

Estudio de marcadores de inflamación en caso de contar con ello.

2.8.b Oxigenoterapia ambulatoria

Indicaciones según protocolo del Programa Nacional de Oxígeno Ambulatorio. Ver Norma Técnica en <http://www.oxigenoambulatorio.cl>

3. KINESITERAPIA RESPIRATORIA ^{92,93,94,95,96,97, 98,}

Los kinesiólogos son los principales encargados de promover las técnicas respiratorias y los regímenes de ejercicio en los pacientes con FQ. Deben ser flexibles en su enfoque a estas terapias, cada paciente tiene que tener un régimen de tratamiento individual, que debe ser aceptado por ambas partes, principalmente en relación al tiempo dedicado y la efectividad de la terapia. Muchos de los factores que afectan la adherencia están asociados a sentimientos negativos a la terapia (ej., no sienten beneficio, están aburridos, se sienten muy cansados posterior a la terapia). El kinesiólogo debe ser capaz de direccionar algunos de los factores que influyen la baja

adherencia al tratamiento de sus pacientes, por ejemplo, debe investigar cuales son los ejercicios que más entretienen a su paciente y cuales podrían realizar con amigos.

Las técnicas de drenaje de la vía aérea y el ejercicio físico son la piedra angular de la terapia respiratoria del paciente con FQ (1). El objetivo de la eliminación de las secreciones es reducir el daño de las vías aéreas a largo plazo disminuyendo su obstrucción y resistencia, corrigiendo zonas con atelectasias lo que facilitará la ventilación y con ello contribuir a disminuir el riesgo de infección e inflamación inherentes a la enfermedad y contribuyendo a controlar la disminución de la función pulmonar.

Modalidades de técnicas de permeabilización de la vía aérea disponibles:

- Uso de la gravedad con el objetivo de transportar secreciones.
- Técnicas manuales que aplican fuerza sobre la pared torácica.
- Técnicas respiratorias combinadas.
- Dispositivos mecánicos diseñados para inducir presión positiva y/o oscilación en la vía aérea
- Actividad física.

3.1 KINESITERAPIA RESPIRATORIA CONVENCIONAL

Drenaje Postural (DP): Necesita la participación de un kinesiólogo o algún adulto entrenado para su realización, siendo utilizada principalmente en pacientes no cooperadores. Incluye el uso de la gravedad en posiciones de drenaje postural en conjunto con percusión y vibración. La percusión consiste en un golpeteo rítmico en el tórax del paciente con una mano ahuecada, mientras se le pide que respire profundamente. Las vibraciones son oscilaciones finas de las manos colocadas sobre la pared torácica y dirigida hacia el interior intentando una coordinación con la exhalación. Se recomienda utilizar el DP modificado que excluye las posiciones con cabeza bajo la línea media (Trendelenburg), evitando así muchos de los efectos secundarios desfavorables. (Vómitos, reflujo)

TECNICAS RESPIRATORIAS

1.-Espiración Lenta Prolongada (ELPr): Técnica pasiva de ayuda espiratoria aplicada al paciente no-colaborador (desde *lactante* menor hasta los 8 años), por medio de una presión manual *tóraco-abdominal lenta*, que se inicia al final de una espiración espontánea y continúa hacia volumen residual. Su objetivo es obtener un volumen espiratorio mayor que el de una espiración habitual, promover el flujo bifásico y el reflejo de Hering-Breuer y con ello contribuir al desplazamiento de las secreciones ubicadas más periféricamente en el árbol respiratorio hacia la vía aérea central.

2.-Técnica de espiración forzada (TEF): Consiste en realizar espiraciones forzadas con la glotis abierta desde volúmenes pulmonares diferentes: bajos, medios y altos intercalados con

respiraciones tranquilas a volumen corriente. El objetivo a lograr es desplazar secreciones bronquiales para que puedan ser deglutidas o expectoradas. **No es aconsejable su uso en pacientes con hiperreactividad bronquial ya que puede resultar en un aumento de la obstrucción**

3.-Técnica de ciclo activo de la respiración: También conocida como ACTB, es una técnica que utiliza una secuencia de maniobras respiratorias para movilizar las secreciones. Estas incluyen el control de la respiración, ejercicios de expansión torácica y TEF.

4.-Drenaje Autógeno (DA): El objetivo es arrastrar las secreciones desde las VA dístales hasta proximales y facilitar su expectoración mediante el aumento de flujo espiratorio, previniendo el colapso prematuro de la vía aérea y la generación excesiva de tos. Es una técnica que consta de 3 etapas: despegamiento, acumulación y expulsión de secreciones.

5.-Espiración lenta total con glotis abierta en lateral (ELTGOL): Técnica activa-asistida. El paciente se ubica en decúbito lateral con el pulmón a tratar en el plano de apoyo. En esta posición, el kinesiólogo, a nivel del pulmón dependiente, presiona con una mano la pared abdominal facilitando el ascenso diafragmático y con la otra, apoyada sobre la pared torácica supra lateral, realiza una presión dirigida contra el hombro contra lateral favoreciendo una desinsuflación más completa del pulmón infralateral. La espiración debe ser con la boca abierta, lenta y prolongada. Esta técnica tiene como objetivo desprender y movilizar secreciones bronquiales desde la zona media y distal del árbol respiratorio para desplazarlas hacia las vías proximales

Estas técnicas muestran rendimientos aceptables para movilización de secreciones y además son ejecutables en cualquier lugar y no dependen de dispositivos.

DISPOSITIVOS

1.-Dispositivos de Presión Positiva (PEP) Generan presión de forma continua o discontinua de forma oscilante (5-20 cmH₂O). El objetivo es evitar el colapso precoz de la vía aérea y mejorar la ventilación colateral desarrollando un gradiente de presión distal a la obstrucción, desplazando las secreciones hacia las vías más centrales desde donde pueden ser eliminadas (1). Algunos dispositivos, pueden ser utilizados en conjunto con los sistemas de nebulización. Existen varios modelos en el mercado: dispositivos de presión continua como PEPmask[®]; TheraPEP[®]; PiPEP[®]; PariPEP[®]; AeroPEP[®] y discontinua como Aerobika[®], Acapella[®] y Flutter. Todos ellos poseen una válvula unidireccional conectada a una pieza ajustable con varios orificios de distinto tamaño donde se genera una resistencia o freno a la espiración.

2,-Dispositivos electromecánicos de higiene bronquial: Son aparatos que producen una compresión oscilatoria de alta frecuencia de la pared torácica. Es un **chaleco inflable** que se ajusta firmemente sobre el tórax proporcionando compresiones oscilatorias externas a la pared torácica con una frecuencia entre 5-25 Hz. Se recomiendan 1 a 2 sesiones diarias de 20 a 30 minutos cada una. Existen diversos modelos en el mercado adaptados según la edad como el Vest Airway

Clearance System®; AfloVest®; Respin 11® Bronchial Clearance System; SmartVest® y InCourage® System.

Este dispositivo es de ayuda para el paciente, pero no reemplaza la kinesiterapia

EJERCICIO FÍSICO

El ejercicio disminuye la impedancia mecánica del esputo, lo que indica un posible papel del ejercicio en el mantenimiento de la higiene bronquial, un aspecto crucial del cuidado de la FQ, pudiendo una sesión de ejercicios alternados con técnicas respiratorias ser un sustituto aceptable para una sesión de kinesioterapia respiratoria, en niños con fibrosis quística leve.

Recomendaciones Generales

La KTR debe ser realizada al menos dos veces al día, durante toda la vida en los pacientes con FQ, considerando siempre la edad y su condición clínica

A partir de la edad preescolar se puede instruir TEF asociada a maniobras de presión tóraco-abdominal espiratoria eventualmente con tos provocada.

La **Técnica de ciclo activo de la respiración** es una forma efectiva de técnicas respiratorias que puede usarse sola o con otra técnica.

Terapia PEP, Oscilación - PEP y DA son técnicas efectivas que pueden usarse en forma independiente.

Drenaje postural con la cabeza bajo la línea media no debe utilizarse en forma rutinaria en niños con FQ (B) o en persona que no se sepa si tienen reflujo gastroesofágico Se recomienda DPM en niños menores que no participan activamente de su terapia respiratoria

Durante las exacerbaciones respiratorias, las sesiones de KTR deben ser aumentadas con el fin de optimizar la eliminación de secreciones

El potencial de introducir una alternativa coadyuvante a la función respiratoria del paciente como la Ventilación No Invasiva, debe ser considerada Nota: Cada paciente debe ser evaluado individualmente por el kinesiólogo para establecer su régimen de técnicas kinésicas, que se modificará regularmente en relación al estado clínico, respuesta al tratamiento, edad y la cantidad de apoyo necesario.

3.2 REHABILITACIÓN RESPIRATORIA

1.-Evaluación y Entrenamiento de la Musculatura Respiratoria

En niños con FQ se debe evaluar tanto la fuerza muscular inspiratoria como la resistencia de estos músculos al menos cada 6 meses y es aconsejable de forma más frecuente si las mediciones están bajos los valores de referencia recomendados de Szeinberg. El sistema de entrenamiento muscular inspiratorio (EMI) más validado actualmente, es el entrenamiento con válvula umbral (7). Desde la

década de los años 80' la literatura reporta que el entrenamiento muscular inspiratorio (EMI) en personas con FQ es beneficioso y que el EMI que combine cargas bajas (al menos 30% de la presión inspiratoria máxima) con cargas altas (hasta 80% de la Pimax) puede tener no solo efecto sobre la fuerza de la musculatura respiratoria sino también resultados positivos en musculatura periférica, especialmente en niños (8).

Recomendaciones

Entrenamiento muscular inspiratorio debe realizarse 1 vez al día, 5 veces a la semana, a una intensidad de al menos el 30% de la Pimax y que agregue, en cada sesión, 3 series de repeticiones, de 10 esfuerzo cada una, a carga alta (70%).

El período de entrenamiento será de al menos 10 semanas. Se sugiere iniciar con 3 series de 3 minutos, con dos minutos de descanso entre cada serie.

Cuando el paciente logre tolerar adecuadamente el esquema anterior, aumentar el tiempo de sobrecarga y el número de series hasta finalmente lograr las 4 series de 5 minutos de entrenamiento por cada sesión, manteniendo el descanso de 2 minutos entre cada serie.

Controlar Pimax a la segunda semana y luego mensualmente.

Para un correcto EMI, el paciente debe ser instruido por personal especializado y, si es posible, aprendiendo a controlar el patrón respiratorio, de tal modo que la frecuencia respiratoria que el paciente utilice en cada sesión sea similar a la utilizada en condiciones de reposo. Importante consignar que el entrenamiento es parcialmente supervisado ya que gran parte de las sesiones se realizarán en el domicilio de la persona.

2.-Entrenamiento Físico

La actividad física es esencial para el normal crecimiento y desarrollo del niño, además de disminuir el riesgo de desarrollar enfermedades crónicas en la edad adulta. Una alta capacidad aeróbica en sujetos con fibrosis quística está asociada de forma positiva a mejor pronóstico, menor riesgo de hospitalización y mejor calidad de vida (10).

El uso de programas de entrenamiento ha mostrado que mejora el estado físico y la movilidad torácica, mantienen la densidad mineral ósea y altos niveles de actividad física se asocian a menor caída del VEF1 (11). Un programa de entrenamiento debe estar asociado a un test de ejercicio para evaluar la capacidad de realizar ejercicio, la capacidad funcional, la respuesta al tratamiento y la progresión de la enfermedad, siendo estos la base para la prescripción del ejercicio. Entre los más utilizados están el test de marcha de 6 minutos, shuttle walk test modificado y test de step de tres minutos.

Recomendaciones

Los test de ejercicio son recomendados para evaluar la respuesta a la terapia en pacientes hospitalizados y ambulatorios y son una herramienta para prescripción de ejercicio en programas de entrenamiento.

El test de 6 minutos puede ser realizado como una parte de la evaluación inicial del paciente previo al inicio del entrenamiento.

El ejercicio se recomienda para los pacientes con FQ a lo largo de su vida.

El ejercicio físico está indicado para reducir la impedancia mecánica del esputo (B), mejorar la función pulmonar a corto plazo (A) y facilitar la eliminación de secreciones.

El entrenamiento debería ser por al menos 3 días a la semana (en lo posible 5 o más), con una duración de 30 minutos por sesión y con un incremento de la frecuencia cardiaca del 75% (FCMax)

Una combinación de ejercicio aeróbico y de resistencia sería ideal para conseguir un máximo beneficio

La prescripción de ejercicio debe ser adaptada a cada individuo y debe cumplir con las guías de ejercicio recomendadas

El uso de Oxígeno suplementario debe ser considerado en aquellos pacientes que puedan desaturar con el ejercicio.

3.3 COMPLICACIONES MÚSCULO ESQUELÉTICAS EN FQ

Se observan entre el 43% y 94% de los pacientes. Las complicaciones pueden surgir en distintas etapas de la enfermedad debido a anomalías multifactoriales como las alteraciones de la mecánica respiratoria, desbalance muscular y alteraciones de la mineralización ósea. El dolor muscular esquelético es asociado con disminución de la calidad de vida, incremento de los síntomas respiratorios, alteraciones del sueño, ansiedad, depresión, y disminución de la capacidad de realizar ejercicios respiratorios y actividad física. Programas de entrenamiento vigoroso de extremidades junto al uso de la terapia manual y técnicas muscular esquelético por 3, 6 y 12 semanas, son útiles para el manejo del dolor y la disminución de la movilidad torácica en pacientes adultos.

Recomendaciones

La evaluación muscular esquelética debe realizarse en forma anual desde edades tempranas (pre-púberes), evaluado la aparición de dolor y restricción de movimiento o riesgo de alteración de mineralización ósea ©

La actividad física regular incluyendo el ejercicio con cargas, debe ser realizado durante el transcurso de la vida, en orden de optimizar la densidad ósea ©

Programas de entrenamiento y elongaciones para optimizar la masa muscular.

3.4 KINESITERAPIA PARA PACIENTES COMPLEJOS

La FQ es una enfermedad multisistémica, muchas veces los pacientes manifiestan complicaciones y comorbilidades que requieren el uso de la kinesiología. Estas incluyen hemoptisis, neumotórax, diabetes y embarazo. (15). En general en todas estas patologías se aconseja mantener la vía aérea permeable mientras dure el proceso de inestabilidad. Para las embarazadas se recomienda evitar posiciones que produzcan náuseas y para los diabéticos se recomienda hacer ejercicio físico aeróbico moderado por al menos 150 min por semana, monitorizando los niveles de glucosa post ejercicio vigoroso y aumentar el consumo de carbohidratos o alterar la dosis de insulina

Realizar actividad física y deporte tan pronto como le sea posible, de preferencia deportes aeróbicos

Una piscina pública **no es recomendable** por el riesgo de infección

Adherencia al Tratamiento: La pobre adherencia al tratamiento es reportada por el 50% de las personas que padecen condiciones crónicas, que incluye FQ, son pacientes que requieren un complejo régimen de tratamiento. Diversos estudios han indicado que existe variabilidad con respecto a cada tipo de tratamiento, donde la KTR diaria y el ejercicio físico han mostrado bajos niveles de adherencia (29,5% y 24,2%) (16), refiriendo además que las principales razones para no realizar la terapia son la falta de tiempo y el aburrimiento.

3.5 ASISTENCIA VENTILATORIA MECÁNICA DOMICILIARIA NO INVASIVA

Rol complementario a la kinesiterapia.

Es útil en pacientes con FQ de moderada agrave que requieren oxígeno nocturno, su indicación combinada mejora el intercambio gaseoso durante el sueño más que la oxigenoterapia exclusiva. Es recomendable su indicación en pacientes en espera de trasplante de pulmón y post trasplante. 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.

4. ASPECTOS NUTRICIONALES ^{99,100,101,102,103}

Los pacientes con FQ presentan una alta prevalencia de desnutrición calórico-proteica aguda y crónica, así como déficit de micronutrientes. Las principales causas son la baja ingesta alimentaria, el alto requerimiento calórico (basal y secundario a exacerbaciones) al igual que las pérdidas de nutrientes en las deposiciones debidas a la mala absorción. Además, debe considerarse el potencial genético de crecimiento y el ritmo de progresión en forma individualizada.

Hay una clara asociación entre el estado nutricional y la sobrevida.

La monitorización nutricional debe ser regular, con énfasis en los siguientes períodos críticos:

- Los primeros 12 meses después de hecho el diagnóstico de FQ.
- El primer año de vida en los lactantes diagnosticados precozmente, hasta que alcancen un ritmo de crecimiento normal en peso, talla y circunferencia craneana.
- Período peri-pubertad: 9 a 16 años en niñas y 12 a 18 años en niños.
- Durante exacerbaciones y/o sobre infecciones.

Actualmente ha aumentado la prevalencia de exceso de peso en pacientes con FQ. La obesidad condiciona otras complicaciones que determinarán mayor morbimortalidad futura.

El ejercicio físico mejora la sarcopenia, optimizando el estado nutricional y la función respiratoria.

4.1 EVALUACIÓN NUTRICIONAL

Frecuencia de evaluaciones nutricionales.

Al diagnóstico la evaluación será realizada por médico o nutricionista. En los períodos críticos antes mencionados, de mayor riesgo o de crecimiento insatisfactorio, los controles deben ser mensuales y por médico especialista y nutricionista

Tabla 10. Frecuencia de controles nutricionales en niños y adolescentes con FQ

MEDICIÓN	AL DIAGNÓSTICO	TRIMESTRAL	SEMESTRAL
Peso	X	X	
Longitud/Estatura	X	X	
P. Craneano (hasta los 2 años)	X	X	
P. Braquial	X	X	
Pliegues cutáneos	X	X	
Maduración puberal			X
Evaluación de ingesta (24 h)	X	X	
Orientación anticipatoria, dietaria y de hábitos alimentarios	X	X	

Anamnesis de la Evaluación Nutricional

General:

- Historia alimentaria
- Hábitos y horarios de alimentación, apetito y sus fluctuaciones, grado de rechazo, intolerancia y preferencias de alimentos.
- Actividad Física
- Patologías respiratorias, digestivas u otras.

- Factores psicosociales (Actitud, entorno, cuidadores).

Evaluación Específica nutricional:

- Estimar la ingesta diaria: Composición, preparación y aceptación de las fórmulas lácteas y comidas.
- Enzimas pancreáticas: Formulación, horarios y método, unidades de Lipasa con cada alimentación. Calcular unidades / Kg. / día.
- Vitaminas hidro/liposolubles, minerales: formulación y dosis.
- Sal: suplementación, ingesta en comidas.
- Otros medicamentos y su adherencia: antibióticos, corticoesteroides, bloqueadores H2 del ácido gástrico, probióticos.
- Suplementos nutricionales, medicinas alternativas u otros complementos.

Evaluación Síntomas Digestivos:

- Pirosis y epigastralgia.
- Vómitos secundarios a retraso del vaciamiento gástrico, a deglución de secreciones e hipersecreción ácida gástrica.
- Dolor periumbilical y distensión abdominal secundarios a malabsorción de grasas o por enteropatía secundaria a sobrepoblación bacteriana.
- Dolor hipogástrico: En pacientes de mayor edad, sospechar colopatía fibrosante secundaria a dosis altas de enzimas (inflamación y estenosis del colon derecho). El Síndrome de Obstrucción Intestinal Distal puede simular una apendicitis aguda y/o producir obstrucción intestinal.
- Constipación: Generalmente subclínica, detectar a la palpación.
- Dolor en hipocondrio derecho: evaluar la posibilidad de litiasis biliar.

4.2 ANTROPOMETRÍA

Pesar y medir correctamente al paciente, construir curvas de crecimiento y actualizarlas en forma periódica, usando como referencia los patrones OMS 2006 y 2007 según normativa ministerial. Calcular los índices y evaluarlos en forma integrada.

Tabla 11. Índices antropométricos para población pediátrica general

Índice	Aplicación Interpretación	Rango normal (Referencia)
Peso/Edad	En menores de 1 año: marcador más sensible de déficit nutricional	-0,9 a +0,9 DE (OMS ₂₀₀₆)
Talla/Edad	En todos: Detectar precozmente cambios en la velocidad de crecimiento y evaluar en relación con la talla parental.	-1,9 a +1,9 DE (OMS ₂₀₀₆ y OMS ₂₀₀₇)
Peso/Talla	En los menores de 5 años: Indica adecuación de peso para la talla.	-0,9 a +0,9 DE (OMS ₂₀₀₆)
IMC	En los mayores de 5 años Indica adecuación de peso para talla.	-0,9 a +0,9 DE (OMS ₂₀₀₇)
Mediciones complementarias	Estiman composición corporal, detectan de modo más sensible déficit de Masa Magra (perímetro braquial) y de Masa Grasa (pliegues cutáneos)	VN: Pc 10-90 (Frisancho)

4.3 DIAGNÓSTICO NUTRICIONAL

Las definiciones de riesgo nutricional y de falla nutricional para FQ aquí consideradas difieren de las utilizadas para la población general, con el fin de aumentar la sensibilidad para detectar el déficit, adelantarse y tomar conductas precozmente. En los menores de un año considerar también peso/edad, que deben encontrarse enter M y +09 DE.

Tabla 12: Definición de estado nutricional en FQ

Estado nutricional	T/E (En todos)	P/T (En < 5 años)	IMC (En 5-19 años)	Conducta
Aceptable	<ul style="list-style-type: none"> -1,9 a +1,9 DE Ritmo normal de crecimiento Concordante con carga genética 	<u>Meta FQ:</u> M a +0,9 DE	<u>Meta FQ:</u> M a +0,9 DE	Monitorizar, prevenir
Riesgo nutricional en FQ* ¹	<ul style="list-style-type: none"> -1,9 a +1,9 DE Desaceleración Menor a carga genética 	M a -0,9 Peso estacionario o baja ponderal ²	M a -0,9 Peso estacionario o baja ponderal ²	Estudiar, precoz apoyo nutricional
Falla nutricional en FQ	< -2DE (Talla Baja)	≤ -1DE	≤ -1DE	Tratar activamente

¹incluye retraso puberal: Tanner I mamas en niñas de ≥ 13 años, ausencia de menarquía en niñas ≥ 16 años y Tanner I en hombres ≥ 14 años.

²baja ponderal durante 2 meses o peso estacionario durante 3 meses (en < 5 años) o 6 meses (en > 5 años).

Examen Físico General:

Valorar el aspecto global del niño, evaluar masas musculares y masa grasa, detectar signos de carencias específicas (piel, mucosas, fanéreos), evaluar desarrollo puberal mediante estadios de Tanner.

Examen Físico abdominal:

- Circulación venosa colateral en pared abdominal.
- Tamaño del bazo (hipertensión portal).
- Hígado: La primera manifestación de su compromiso suele ser la hepatomegalia y posteriormente, en un hígado cirrótico, su aumento de consistencia.
- Palpación de deposiciones duras: Frecuente en los niños mayores, debe prevenirse la impactación fecal como un paso previo a evitar la obstrucción intestinal funcional. Presencia de masa en colon derecho, sensibilidad.

4.4 LABORATORIO

Entre 85 y 90% de los pacientes presentan insuficiencia pancreática, la cual debe ser corroborada, mediante determinación de **Elastasa en materia fecal**, la cual no se altera por la suplementación enzimática.

Niveles plasmáticos vitaminas A, E y D:

25OHD vitamina D plasmática al comienzo y después anualmente (al final del invierno), monitorizando según necesidad. La medición de vitaminas A y E está menos disponible, de modo que el nivel de 25OHD puede ser un indicador general del status de las vitaminas liposolubles.

Otros Exámenes laboratorio

Anualmente o según necesidad: hemograma, proteínas totales, albúmina, Calcio/fósforo, ferritina, pruebas de función hepática, protrombina, electrolitos plasmáticos, sodio urinario. En condiciones especiales, considerar medición de prealbúmina, nitrógeno ureico, creatinina y evaluación de sodio en orina en muestra aislada o de fracción excretada de sodio (FENa), la correlación es de 0.94 y es más fácil de realizar.

Anualmente: Perfil lipídico, TTGO (en mayores de 8 años o antes si clínicamente es necesario), hemoglobina glicosilada (HbA1c),

Densitometría ósea DEXA (L1-L4) en niños sobre 8 años o con factores de riesgo

Test de Elastasa fecal en aquellos pacientes con valores normales previos

4.5 REEMPLAZO ENZIMÁTICO

Si bien existe una dosis establecida para el inicio de su prescripción, existen aspectos individuales que deben ser considerados: la progresión pondo-estatural, síntomas abdominales, características de las deposiciones y tipo de alimentación.

Idealmente debiera dosificarse según el contenido de grasa de cada alimentación (2.000 UI lipasa / g de grasa). La dosis se describe según edad y peso promedio a continuación:

Dosis de suplementación de enzimas pancreáticas en niños con FQ:

- **Lactantes:** Comenzar con 2.000 UI de Lipasa por cada 120 ml de fórmula o alimentación al pecho. Las dosis habituales están entre 2.000 y 5.000 UI con cada alimentación.

Frente al diagnóstico clínico, en lactantes, se recomienda comenzar de inmediato la suplementación enzimática, aún antes de confirmada la insuficiencia pancreática.

- **Niños de 1-4 años:** 1.000 UI de Lipasa / kg. de peso para cada comida y 500 UI / kg antes de cada colación.
- **Niños > 4 años:** Comenzar con 500 UI de Lipasa / kg antes de cada comida y 250 UI / kg antes de cada colación.

En todos: Ajustar la dosis según respuesta clínica.

No se debe sobrepasar la dosis de 2.500 UI/Kg/comida, ni las 10.000 UI/Kg/día, por riesgo de desarrollar Colonopatía Fibrosante.

Ante la falta de respuesta clínica a las dosis máximas, se requiere revisar exhaustivamente otros factores como:

- Mala adherencia al tratamiento.
- Caducidad o almacenamiento inadecuado de preparado enzimático.
- Ingesta excesiva de jugos, bebidas gaseosas y/o de comidas ricas en grasas.
- Tiempo de alimentación prolongado.
- Presencia de RGE con control insuficiente o sin tratamiento.

- Otra enfermedad gastrointestinal concomitante: enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria intestinal (EII)

Las enzimas pancreáticas deben ser administradas al comienzo de cada alimentación: cada vez que el paciente ingiera leche materna, alguna fórmula láctea, colación o comida. Si el tiempo de alimentación es prolongado, es necesario fraccionar la dosis de las enzimas: 50% al comienzo y 50% a la mitad de la comida, mientras se corrige el hábito o se plantean vías complementarias o alternativas de alimentación.

Las cápsulas que contienen las enzimas deben ser deglutidas intactas. En los lactantes, la cápsula se abre justo antes de alimentarse, y se administran los gránulos, sin molerlos, con un poco de líquido o papilla de manzanas directamente en la boca. No se debe administrar los gránulos de enzimas en el volumen total de comida o leche, sino que inmediatamente antes de la alimentación. Los gránulos no deben ser masticados y en lactantes debe asegurarse que sean deglutidos, ya que su activación precoz puede causar irritación y ulceración de la mucosa oral.

Alimentos que ingeridos en forma individual que **NO requieren de suplementación enzimática** son: frutas (excepto palta), jugo de frutas naturales, verduras (excepto papas y leguminosas), azúcar, caramelos, miel, jarabes dulces, gaseosas, jugos artificiales, sorbetes, algunos suplementos calóricos como maltodextrina aportados en agua o jugo.

4.6 RECOMENDACIONES NUTRICIONALES

Energía

El manejo nutricional debe ser individualizado ya que existe una gran variabilidad entre los pacientes respecto a sus necesidades nutricionales, en muchos de ellos con formas leves de la enfermedad, con suficiencia pancreática y con estado nutricional aceptable (Tabla 12) puede ser suficiente aportar 100% de la recomendación (RDI). Ver tabla 13.

Tabla 13: Recomendaciones de aporte de energía para pacientes con FQ.

Energía	120 - 200% RDI *
Proteínas	100 - 150% RDI **
Lípidos	35 - 45% de las calorías totales de la alimentación
Ácidos grasos esenciales	3 - 5 % de las calorías totales de la alimentación
CHO	55 - 60% de las calorías totales de la alimentación ***

* Recomendación ESPGHAN – ESPEN – ECFS 2016

** Ajustar, según requerimiento energético, para P% > 15

***Adecuar a 40-50% en pacientes **con diabetes o intolerancia a la glucosa**

Vitaminas

Existe déficit de vitaminas liposolubles, A, D E y K. Estos bajos niveles son muchas veces subclínicos y pueden estar presentes aún con suplementación adecuada, por lo que se recomienda al menos la medición anual de 25-OH-vit D. de preferencia al término del invierno Las recomendaciones de vitaminas liposolubles para pacientes con FQ aparecen en la tabla 14.

Los requerimientos de vitaminas con propiedades antioxidantes (Vit E, β caroteno) están aumentados por el stress oxidativo que acompaña a las infecciones respiratorias crónicas. Se encuentran presentes en los preparados habitualmente usados en FQ.

La vitamina K no sólo está involucrada en la síntesis de protrombina. Además, es un cofactor en la carboxilación de osteocalcina, necesaria para la osificación del hueso, por lo que su déficit, junto con el de vitamina D, participan en la osteopenia que acompaña a estos pacientes. La disbiosis intestinal secundaria al uso intensivo de antibióticos en estos pacientes contribuye a este déficit.

Las vitaminas hidrosolubles deben aportarse según recomendaciones (RDI), a dosis habituales, excepto la vitamina B₁₂ en pacientes con resección ileal en quienes idealmente debiera medirse niveles plasmáticos para el ajuste de la dosis a suplementar.

Tabla 14. Recomendaciones de vitaminas liposolubles en pacientes con FQ.

Edad	Vitamina A (UI/día) (Retinol y β -caroteno)	Vitamina E (UI/día)	Vitamina D (UI/día)	Vitamina K (mg/día)
0–12 meses	1500	50	400 (max.1000)	0,3 – 1
1 – 3 años	5000	100 – 400	800	1 – 10
4 –10 años	5000-10.000		<10 años max.2000	
> 10 años	10.000		>10 años max.4000	

Minerales y electrolitos

- Calcio: Los pacientes con FQ tienen una alta prevalencia de déficit en la osificación de causa multifactorial. Debe asegurarse el aporte según la recomendación de ingesta diaria propuesta para pacientes con FQ, que se expone en la tabla 15.

Tabla 15. Recomendación de ingesta de calcio en FQ, en mg/día. (EFSA 2015)

Edad	0–6 meses	7–11 meses	1–3 años	4–10 años	11–17 años	18–25 años	>25 años
Ca (mg/día)	200	280	450	800	1150	1000	950

- **Hierro:** Su déficit es de prevalencia variable y multifactorial. La colonización por *Pseudomona Aeruginosa*, es un factor importante, ya que consume hierro en forma preferencial. **Su administración debe ser alejada de las enzimas pancreáticas y de la alimentación en una dosis dependiente del déficit, junto a la corrección de la causa de base.**
- **Zinc:** Los pacientes con FQ tienen mayor utilización, mayores pérdidas fecales (en caso de esteatorrea significativa y persistente) y menor absorción intestinal de Zinc. Las recomendaciones en pacientes con FQ se exponen en la tabla 16.

Tabla 16. Suplementación de zinc

Edad	Dosis recomendada	Período de tratamiento
Lactantes < 2 años	1 mg/Kg/día (Máx.15 mg/día)	6 meses
Niños de 2 a 18 años	15 mg/día	6 meses
Adultos > 18 años	25 mg/día	6 meses

- **Sodio:** Los pacientes con FQ tienen mayores pérdidas de Sodio, que en lactantes puede manifestarse como progreso pondoestatural deficiente. Deben suplementarse siempre con NaCl en forma preventiva, ya que tanto la Leche Materna como las fórmulas lácteas tienen bajo contenido de sodio. Cuando hay aumento de pérdidas hídricas existe alto riesgo de deshidratación, sea por mayor sudoración (fiebre, clima cálido, sobre-abrigo), diarrea, vómitos, taquipnea o en niños mayores frente al ejercicio intenso. En estas situaciones se recomienda el uso de soluciones de hidratación oral de osmolaridad reducida (60 mmol/L (SRO 60)). Ver recomendaciones en la tabla 17.

Tabla 17. Recomendaciones de aporte de Sodio* en pacientes con FQ

Edad (años)	Ingesta recomendada para Población general		Recomendación de aporte habitual para pacientes con FQ			Consideraciones
	Sodio (mg/día)	Sal (g/día)	Sodio (mg/día)	Sodio (mEq/k/día)	Sal (g/día)	
<1	120	0,3	200-420	1-2	0,5-1	Suplementar siempre
1 a 3	1.000	2,5	1.500**	Max 4	Max 3,5	La dieta occidental puede cubrir las recomendaciones basales. Debe ajustarse según ingesta y suplementar extra si hay pérdidas hídricas
4 a 8	1.200	3,0	2.300**	-	3,5-6	
9 a 19	1.500	3,75	3.500-6000**	-	9-15	

*1 mEqNa= 1 mmolNa= 23mg (molar) Na= 57,5 mg de sal.

¼ cucharada de té= 1,5g de sal. 1 tapa de lápiz BIC= 1g de sal.

**Calculado con peso ideal por rango etario. Se debe incluir el contenido en los alimentos.

- **Ácidos grasos esenciales:**

Su uso debe ser considerado en pacientes con deficiente evolución nutricional; no existe suficiente evidencia a favor ni en contra de la suplementación rutinaria con AG Omega 3. Se recomienda la ingesta de 3 porciones de pescado por semana o más. La suplementación con DHA se recomienda por ahora solamente en aquellos con enfermedad hepática o hipertrigliceridemia.

4.7 INTERVENCIÓN NUTRICIONAL

El paciente con FQ debe ser incorporado normalmente a la alimentación de la familia con educación a los padres y pacientes (según edad).

Alimentación durante el primer año de vida:

Se recomienda la lactancia materna (LM) como la alimentación óptima durante este período. Aunque puede ser suficiente, suele requerirse su fortificación o recurrir al uso complementario de fórmulas lácteas.

Cuando se emplean fórmulas lácteas, se puede aumentar la concentración, suplementar con módulos calóricos y/o proteicos o recurrir al uso de fórmulas lácteas o poliméricas, hipercalóricas e hiperproteicas.

Tanto la alimentación al pecho como las fórmulas lácteas y la alimentación sólida requieren de la administración previa de enzimas pancreáticas.

Alimentación durante el período escolar y de la adolescencia:

El primer paso es la fortificación de la alimentación habitual, destacando la importancia de estructurar una alimentación ordenada, con 4 comidas fijas. Se adiciona una o dos colaciones extra en caso de no lograr buena ingesta, recordando que toda alimentación debe ser precedida por la dosis indicada de enzimas.

Es recomendable fortificar la dieta mediante adición a las comidas de porciones controladas de alimentos ricos en lípidos de origen vegetal (canola, maravilla, soya) y especialmente marinos (AG Omega3).

4.8 SUPLEMENTOS NUTRICIONALES

Para su indicación, es necesario considerar el estado nutricional, la edad, los requerimientos y la función gastrointestinal.

Los suplementos más utilizados en la práctica clínica en niños con FQ son:

- **Fórmulas Poliméricas:** Preparados líquidos o en polvo, de baja viscosidad, alta densidad calórica (1cal/ml) e isotónicas. Su composición es balanceada en macronutrientes y contienen vitaminas y minerales. La fórmula pediátrica se indica en concentración de 16-18% en los menores de 1 año y de 20%-22% entre 1 y 10 años. En los mayores a los 10 años es recomendable la formulación para adultos al 20% y en caso necesario, al 25%.
- **Fórmulas semi elementales y elementales:** Preparados líquidos o en polvo, de fácil absorción. Son de uso excepcional, en caso de insuficiencia pancreática severa, síndrome de malabsorción, síndrome de Intestino Corto y/o alergia a Proteína Leche de Vaca. Tienen menor densidad

calórica y menor palatabilidad. Su composición está dada por nutrientes en forma hidrolizada, junto a minerales y vitaminas.

- **Módulos calóricos:** Preparado simple, con un nutriente específico:
 - Triglicéridos de cadena mediana (MCT®) (7 Cal/g), aceite, uso: 1-2%.
 - Maltosa-dextrina (4 Cal/g), polvo, uso: 3-7%.
 - Módulos proteicos: Caseinato de Calcio (4 Cal/g), Suero de Proteína de LV (4 Cal/g), polvo, uso 1-3%.

Indicaciones:

Fórmulas suplementarias: En pacientes con riesgo nutricional, usadas como complemento (aporte parcial), monitorizando que no se reemplacen las comidas.

Suplementos calóricos: Se adiciona maltodextrina a la leche entera, postres o guisos, en concentración de 2-7%. El aceite de triglicéridos de cadena media (TCM) se adiciona a alimentos o fórmulas en casos especiales como pacientes con compromiso hepático o síndrome de intestino corto. El módulo proteico se utiliza si existe insuficiente ingesta proteica y en condiciones de hipercatabolismo.

4.9 NUTRICIÓN ENTERAL

Indicada en las siguientes situaciones:

- a. Fracaso en las metas nutricionales con la alimentación por vía oral, de acuerdo al estado nutricional, con énfasis en lactantes y habiéndose descartado previamente otras causas (Algoritmo en figura 1).
- b. Compromiso del estado nutricional: “Riesgo nutricional” que no mejora o presencia de “falta nutricional” según criterios para FQ detallados en tabla 12.
- c. Durante exacerbaciones, como apoyo en pacientes hospitalizados.

Condiciones para el inicio de la alimentación por vía enteral:

- Fracaso del tratamiento nutricional por vía oral: intentos repetidos de mejorar la ingesta mediante modificaciones dietarias y uso de suplementos.
- Familia y paciente motivados
- Control óptimo de la enfermedad respiratoria
- Apoyo por psicólogo

Otras causas de mal progreso ponderal:

- Esteatorrea sin control exitoso
- Sobreinfección pulmonar o sinusal no controlada, o subclínica
- Hipoxia nocturna
- RGE con control deficiente
- Sobrepopulación bacteriana intestinal

- Diabetes asociada a FQ
- Enfermedades gastrointestinales: (Intolerancia a la lactosa, Enfermedad Celíaca, alergia proteína de leche de vaca, Enfermedad inflamatoria intestinal)
- Pérdida exagerada de Sodio en lactantes
- Deficiencia de micronutrientes (hierro, Zinc)

Vía de aporte enteral: (ver capítulo enfermería)

Se utilizan sondas nasoentéricas (nasogástrica o nasoyeyunal) o un acceso artificial al tubo digestivo (ostomías).

- Sonda nasogástrica: apropiada para periodos cortos de uso (**menor a 3 meses**). Su instalación fácil hace que su acceso sea universal. Sin embargo, puede haber dificultades en tolerancia y mantención de su posición, con el consecuente riesgo de aspiración, así como complicaciones locales en el uso prolongado.
- Sonda nasoyeyunal: de uso mucho menos frecuente, requieren siempre uso de bomba enteral (infusión continua), tienen mayor riesgo de desplazamiento y mayor dificultad para su reinstalación.
- Gastrostomía: acceso para una NE prolongada (mayor a 3 meses), la técnica de instalación (endoscópica, quirúrgica laparoscópica o abierta) dependerá del paciente, de sus condiciones concomitantes (solo en las segundas puede realizarse procedimiento anti reflujo) y de la experiencia del centro clínico. Se estima que en 5 a 10% de los pacientes se requiere realizar gastrostomía, situación que debe consensuarse precozmente con la familia, planteando que es una herramienta que puede ser transitoria o definitiva. Su realización tiene mortalidad de 1-2% y morbilidad de 3-12%.
- Yeyunostomía (uso excepcional en niños).

Procedimiento para iniciar Nutrición Enteral

1. Hospitalización con los objetivos de verificar los aportes y respuesta clínica y tolerancia por parte del paciente, procurar educación para la familia y evaluar posible indicación de gastrostomía.
2. La progresión de los aportes debe ser gradual, con las fórmulas antes mencionadas y con o sin adición de módulos calóricos y/o proteicos.
3. Alimentación enteral continua nocturna de preferencia (aportar 30-50% de los requerimientos diarios), dejando un sistema habitual de alimentación en el día.
4. Aporte de las enzimas pancreáticas:
 - Por vía oral: 50% dosis al inicio de la Nutrición enteral y 50% dosis a la mitad de la infusión.
 - Por sonda: cuando no sea posible la ingesta de enzimas por boca y la NE sea continua (mayor a 1 hora) se puede administrar la dosis proporcional de enzimas disueltas en 2 ml de Bicarbonato de sodio al 8,4% (precaución con la dosis de bicarbonato), cada 4

horas. Diluir las enzimas en el matraz a infundir en forma lenta pudiera representar una alternativa, pero aún no hay evidencia científica que lo apoye.

- Se ha desarrollado recientemente un dispositivo que contiene enzimas, a ser conectado a continuación de la sonda de bajada, antes de la conexión a la ostomía. Requiere de un flujo de enteral mínimo. Sin embargo, aún no está ampliamente disponible en el mercado.
- Monitorización durante NE: glicemia capilar durante la infusión.

Contraindicaciones para realizar una gastrostomía

- **Absolutas:** Que sea una medida terapéutica desproporcionada, que exista una alteración anatómica que imposibilite el paso del endoscopio hasta el estómago (en técnica endoscópica), infección activa de la pared anterior del abdomen, hipertensión portal con várices gástricas que lo impidan, rechazo del paciente o del cuidador.
- Relativas: hepatomegalia, ascitis, hipertensión portal

Nutrición parenteral

Soporte nutricional eficaz para mejorar el estado nutricional, su uso se limita a situaciones clínicas específicas en las cuales no pueda usarse la vía enteral o ésta sea insuficiente y en general por plazos cortos o medianos: cirugías, trasplante de pulmón o hígado, síndrome de intestino corto.

Otros

- Estimulantes del apetito: Se ha demostrado ganancia de peso temporal con Ciproheptadina. El nivel de evidencia es escaso.
- Anabólicos: el uso del acetato de megestrol **no se recomienda** de rutina, dado que tiene importantes efectos colaterales.
- Hormona de crecimiento: podría tener aplicación en un grupo seleccionado de niños de edades mayores

4.10 MANEJO NUTRICIONAL DEL PACIENTE CON FQ HOSPITALIZADO

La hospitalización de un paciente con FQ generalmente ocurre en el contexto de una exacerbación, por lo que constituye un período de riesgo nutricional que puede conducir a una malnutrición o agravarla, con el consecuente deterioro de la función pulmonar y de la respuesta inmunológica, prolongando la estadía hospitalaria.

Una vez superada la etapa catabólica inicial y el paciente estabilizado, los objetivos nutricionales son:

1. Aprovechar la instancia para verificar indicaciones y ajustar aportes
2. Evitar el deterioro y eventualmente tratar una deficiencia nutricional
3. Pesquisar y tratar las complicaciones metabólicas

Evaluación:

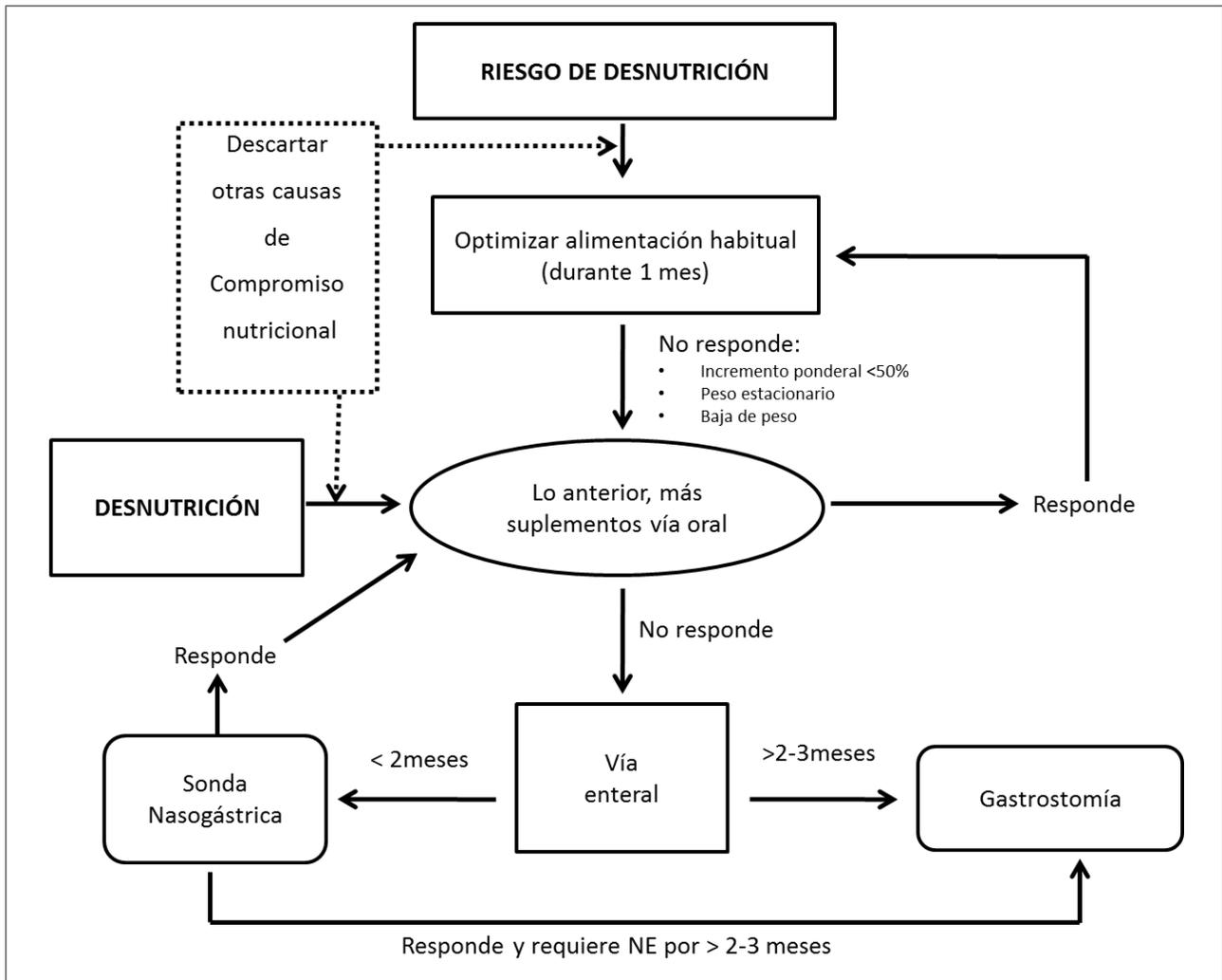
1. Antropometría y composición corporal:
 - a. Tener referencia de los pesos y tallas de los controles ambulatorios previos
 - b. **Vigilar y evitar la pérdida de peso.**
 - c. Control Perímetro braquial (masa magra) y pliegue tricipital (masa grasa).
 - d. Metas: aporte calórico según recomendación y proteico (P% de 15 a 20%).
2. Control de Ingesta: Objetivar la ingesta real, monitorizar la adherencia a la indicación nutricional, modificar aportes y decidir la asistencia nutricional.
3. Tests bioquímicos:
 - Estrés metabólico: medir Nitrógeno Ureico Urinario (NUU) y ajustar aporte proteico para lograr un Balance Nitrogenado Neutro durante la hospitalización.
 - Complicaciones metabólicas: Diabetes Mellitus asociada a FQ (CFRD). La glicemia de ayuno es insuficiente y Hb glicosilada A1c puede estar falsamente baja. Se recomienda la realización de la Prueba Tolerancia oral a la glucosa desde los 10 años (u 8 años si existe alta sospecha).

Intervención Nutricional durante la hospitalización:

- 1.- Considerar los factores que contribuyen a malnutrición
- 2.- Objetivar patrón de alimentación y relación con el cuidador: administración de enzimas, limitar tiempo de alimentación, colaciones, orientación al cuidador
- 3.- Control de ingesta y medición de catabolismo proteico con NUU 24 horas.
- 4.- Modificar y ajustar aportes: uso de fórmulas enterales altas en proteínas y energía. Evitar altos aportes de hidratos de carbono.
- 5.- Asistencia Nutricional oportuna: NE por sonda nasogástrica (períodos menores a tres meses) o eventual gastrostomía, si requiere por mayor tiempo.

Figura 1. Flujograma sugerido para el manejo nutricional en niños con Fibrosis Quística*

*Adaptado de: Barja SW. Rebollo MJ. Rev. Chil Pediatr 2009; 80 (3): 272



5. COMPROMISO DIGESTIVO Y HEPATOBILIAR ^{104,105,106,107,108,109,110,111,112,113,114}

5.1 PANCREAS

La Insuficiencia Pancreática ocurre en el 85 a 90% de los pacientes con Fibrosis Quística y está asociada con fenotipos severos de la enfermedad.

Las manifestaciones clínicas comprenden: esteatorrea, dolor abdominal, déficit de vitaminas liposolubles, meteorismo, mal incremento ponderal, pérdida de peso y síntomas gastrointestinales inespecíficos como distensión abdominal, flatulencia y diarrea.

El diagnóstico se realiza actualmente con la determinación de la elastasa fecal.

El paciente con Insuficiencia pancreática demostrada debe iniciar terapia de reemplazo enzimático. (Ver anexo nutrición) y la dosis no debe sobrepasar las 10.000 unidades de lipasa por Kg/día. El objetivo del tratamiento es: aliviar los síntomas GI de la Insuficiencia pancreática, mejorar la digestión y promover un adecuado crecimiento y desarrollo.

La pancreatitis aguda se caracteriza por un dolor intenso epi o meso gástrico, a veces transfixiante e irradiado a espalda, asociado a vómitos, náuseas y compromiso del estado general con o sin alza febril. El diagnóstico de confirmación se basa en la elevación de las enzimas pancreáticas en suero u orina, junto a estudio de imágenes como ecografía y TAC abdominal. El tratamiento de estos episodios en pacientes con FQ es similar al tratamiento planteado a pacientes no portadores de FQ.

Diversos estudios han demostrado en pacientes que presentan pancreatitis recurrente idiopática y crónica, alteración de CFTR, sin embargo, solo un 10 % de ellos cumplen los criterios para diagnosticar Fibrosis Quística.

5.2 HIGADO. ^{106,107,108}

La enfermedad hepática asociada a fibrosis quística (CFLD siglas en inglés) representa la tercera causa de muerte en Fibrosis Quística (FQ). El CFTR se expresa en la vía biliar intra y extrahepática, incluyendo la vesícula biliar, pero no en los hepatocitos.

Compromiso Hepatobiliar: Entre 10 a 15% de los pacientes pediátricos presentan algún grado de compromiso hepático. Las formas de presentación son variadas:

- Alteración de las pruebas de función hepática (asintomática)
- Colestasia neonatal
- Esteatosis hepática y esteatohepatitis
- Cirrosis biliar focal
- Cirrosis multilobular
- Colelitiasis y colecistitis

- Micro vesícula
- Colangitis esclerosante
- Estenosis del conducto biliar común
- Colangiocarcinoma

El daño hepático asociado a FQ es severo cuando está presente cirrosis con hipertensión portal, lo cual ocurre en alrededor del 5% de los pacientes. La mayoría de estos pacientes son portadores de las mutaciones I-III.

En el manejo clínico del daño hepático severo asociado a FQ es difícil por la falta de marcadores que permitan predecir el futuro desarrollo de esta condición asociado a la falta de tratamientos que prevengan o retrasen este daño.

Laboratorio:

Ecotomografía abdominal, con estudio Doppler del sistema portal, Tomografía Computada y Resonancia Nuclear Magnética

Enzimas hepáticas con elevación de alanino aminotransferasas, aspartato aminotransferasa, gamma glutamil transferasa son un hallazgo común pero no predictoras o indicadoras de daño hepático severo. Con valores de aminotransferasa en límites de hepatitis, se debe hacer diagnóstico diferencial con hepatitis infecciosa, hepatitis autoinmune, enfermedad de Wilson o incluso considerar daño hepático asociado medicamentos.

La biopsia hepática constituye el Gold standard en el diagnóstico de daño hepático asociado a FQ sin embargo la falta de tratamientos que alteren el curso de la enfermedad sobrepasa el riesgo de eventuales complicaciones asociadas a la naturaleza invasiva de este procedimiento.

Una técnica promisoriosa, no invasiva, pero aún con limitada evidencia es la elastografía hepática.

Tratamiento: Optimización de la nutrición y el crecimiento, aporte de vitaminas liposolubles en medio acuoso y suplemento de triglicéridos de cadena media.

La restricción de proteínas y sal es innecesaria en daño hepático compensado.

Evitar hepatotóxicos y asegurar vacunación contra virus de hepatitis A, B y varicela

Acido ursodeoxicólico en el tratamiento y prevención del daño hepático severo asociado a FQ es controvertido. Asumiendo su potencial utilidad y falta de efectos secundarios usar dosis que no sobrepasen 20 mg por Kg.

La hipertensión portal es manejada con seguimiento endoscópico y eventual ligadura. El uso de beta-bloqueadores tiene contraindicación relativa, dado el riesgo de broncoconstricción.

Para la prevención de hemorragia por gastropatía hipertensiva y varices GI evitar el uso de ácido acetilsalicílico y antiinflamatorios no esteroideos.

Evitar deportes de contacto especialmente en presencia de esplenomegalia.

El desarrollo de signos de insuficiencia hepática marca una etapa cercana a una fase terminal en el progreso de la enfermedad, razón por la cual se debe considerar presentar a equipo de trasplante hepático. El trasplante simultáneo hígado -páncreas está asociado con restauración de la función pancreática endocrina y exocrina

Evaluación pre-trasplante hepático

Una puntuación igual o mayor de 10 puntos indica la necesidad de que el paciente sea remitido para evaluación.

		Puntos
Hipertensión portal	Esplenomegalia (debe estar presente siempre)	
	Varices esofágicas	4
	HDA (Hemorragia Digestiva Alta) por varices que requiere transfusión (1 o 2 episodios)	8
	HDA por varices > 2 episodios o episodio único de HDA grave	10
	Ascitis	6
Hiperesplenismo	Leucocitos < de 4000/ul	2
	Plaquetas < de 100000/ul	2
Función hepática	Albumina sérica < de 3 g/l	2
	Tiempo de protrombina > de 19 segundos	2

INDICACION DE TRASPLANTE HEPATICO

- Alteración progresiva de la función hepática (caída de albúmina <30 g/l, progresión de la coagulopatía no corregida por vitamina K
- Desarrollo de ascitis e ictericia
- Sangramiento variceal intratable
- Síndromes hépatopulmonar y portopulmonar
- Desnutrición severa que no responde a intervención nutricional intensiva
- Deterioro de la calidad de vida relacionada al daño hepático
- Deterioro de la función pulmonar

5.3 VESÍCULA BILIAR

La mayoría de las complicaciones son asintomáticas y no requieren tratamiento

Puede haber presencia de cálculos y barro biliar. En presencia de cálculos el tratamiento es quirúrgico

5.4 COMPROMISO INTESTINAL

5.4. a Íleo Meconial

Es la manifestación más precoz con una prevalencia que varía entre 14% y 20%. Se asocia a mutaciones severas de CFTR e insuficiencia pancreática. La presentación clínica incluye distensión abdominal, vómitos biliosos, retraso en la expulsión de meconio y asa intestinal visible y / o palpable. Se clasifica en simple o complejo. El complejo se asocia a otras complicaciones intestinales como atresia, perforación, vólvulo, necrosis.

Tratamiento:

Forma simple, uso de enemas hiperosmóticos por radiólogo. Después del enema se debe observar un rápido paso de trozos de meconio seguido de meconio semi líquido. De acuerdo a la respuesta repetir por 2 o 3 veces. Los posibles riesgos asociados a esta intervención incluyen perforación rectal o colónica, enterocolitis isquémica, hepatotoxicidad y shock hipovolémico. (3%) Esta opción de tratamiento tiene la ventaja que evita la intervención quirúrgica, y disminuye el tiempo de estadía intrahospitalaria

Fracaso: no se logra la desimpactación o si se trata de Íleo Meconial complejo, la conducta es quirúrgica

5.4.b Síndrome Obstrucción Intestinal Distal (DIOS)^{109,110}

Se caracteriza clínicamente por masa palpable generalmente en cuadrante inferior derecho y se debe a la acumulación de material espesado en porciones distales del intestino delgado y en la unión íleo cecal. La completa obstrucción se expresa con vómitos biliosos, asas dilatadas, niveles hidroaéreos. Factores de riesgo son el antecedente de DIOS previo, genotipos severos de CFTR, insuficiencia pancreática. La prevalencia aumenta en la adultez

Prevención: Evitar la deshidratación, aumentar el aporte de líquidos en periodos calurosos.

Diagnóstico diferencial: apendicitis, invaginación intestinal.

El estudio radiológico y ecográfico es fundamental

Tratamiento:

Obstrucción intestinal parcial utilizar agentes osmóticos es en general suficiente. Obstrucción completa, los esfuerzos van dirigidos a evitar la intervención quirúrgica mediante el uso de enema de contraste hidrosolubles...

Alternativas de manejo de DIOS incompleto

A.- PEG 2 g/kg/día máximo 80 – 100 g/día

B.- Solución iso-osmótica PEG lista para uso 20- 40 ml/kg/hora máximo 1L/h en 8 horas

C.- enema hiperosmótico oral o vía nasogástrica

Alternativas de manejo de DIOS completo

*Hidratación IV

*Sonda Nasogástrica con aspiración

Enemas hiperosmóticos por enema (100 ml diluido 4 veces con agua) administrado por radiólogo bajo visión directa con la intención de alcanzar íleon terminal.

Se debe estar atento a eventuales complicaciones como shock, perforación y enterocolitis necrosante

Todo paciente que ha presentado DIOS, debe quedar con uso profiláctico de Polietilenglicol por 6 a 12 meses

5.4.c Invaginación Intestinal

Ocurre en 1 a 2% de los pacientes con FQ. La mayoría de las invaginaciones ocurren en la unión ileocólica y 25% de ellas están asociadas a masa palpable. El diagnóstico ecográfico es indispensable.

5.4.d Prolapso rectal

Es la protrusión del recto por el ano La incidencia exacta es desconocida, pero se presenta en alrededor del 23 % en pacientes con FQ menores de 5 años En general es auto limitada y de tratamiento médico, excepcionalmente se hace necesario el tratamiento quirúrgico.

5.4.e Compromiso Apendicular

Por razones no aclaradas, la incidencia de apendicitis es menor en el grupo de pacientes con FQ. Sin embargo, aquellos que la desarrollan, tienen un riesgo aumentado de evolucionar a absceso apendicular por retraso en el diagnóstico, dado dificultades en el diagnóstico diferencial con DIOS.

Requiere cuidadosa evaluación clínica y por imágenes.

5.4. f Reflujo Gastroesofágico¹¹¹

Es común en pacientes con FQ y existen factores predisponentes que lo favorecen como las exacerbaciones respiratorias, reducción en la función pulmonar, cambios inflamatorios y microbiológicos en la vía aérea, sin embargo, la relación causal no ha sido demostrada. RGE sintomático se debe basar en guías estándar para la población general Tratamiento Ranitidina 7 mg/kg. Día u Omeprazol 0.5-1,4 mg/kg. /día).

5.4 g. Cáncer de colon^{112,113,114}

Con el aumento de la sobrevida y el trasplante con terapia inmunosupresora se ha evidenciado la aparición precoz de Ca de colon. La edad promedio de inicio del cáncer colo-rectal en pacientes portadores de FQ es aproximadamente 40 años (alrededor de 20 a 30 años más jóvenes que la población no FQ). En paciente FQ con trasplante pulmonar, el screening de cáncer colorrectal debería realizarse precozmente después de la intervención y dentro de dos años siguientes a menos que tengan una colonoscopia normal los cinco años previos.

Tabla 18: Indicación de exámenes digestivos de rutina

Examen	Objetivo	Frecuencia
Ultrasonografía abdominal	Detección de hepatopatía crónica, hígado graso y litiasis biliar	anual
Eco – Doppler hepático	Pacientes con compromiso hepático, detectar Hipertensión Portal	anual
Endoscopia Digestiva	RGE, epigastralgia	SOS
	Detectar várices esofágicas si existe compromiso hepático	anual
Phmetría de 24 horas	RGE	SOS
Tomografía Computada de Abdomen	Según hallazgos de ecografía, para precisar diagnóstico	SOS

6. ASPECTOS ENDOCRINOLÓGICO ^{115,116,117,118,119.}

6.1. DIABETES

La manifestación endocrinológica más importante es la Diabetes Asociada a FQ (CFRD)

Generalidades e importancia de la pesquisa precoz: La Diabetes Asociada a Fibrosis Quística (CFRD) se presenta sólo en las formas graves de FQ (fenotipos I, II, III y VI), en pacientes con insuficiencia pancreática y está asociada al déficit de insulina. A nivel internacional se ha estimado una prevalencia en sujetos con FQ de <5% en niños, 15-20% en adolescentes y 40-50% en adultos, sin diferencia por sexo. No hay datos de su frecuencia de presentación en Chile.

Las manifestaciones clínicas son similares a los síntomas clásicos de diabetes, la mayoría de los pacientes con FQ no desarrollan síntomas, por lo que se debe sospechar en presencia de:

- Deterioro de la función pulmonar sin causa aparente,
- Alteración del estado nutricional a pesar de tratamiento nutricional adecuado,
- Falla de crecimiento y detención del desarrollo puberal.
- Puede presentarse inicialmente en situaciones asociadas a un aumento de la resistencia a la insulina: infecciones pulmonares agudas, cortico terapia, aumento de aporte de hidratos de carbono mediante alimentación enteral continua nocturna y en trasplante pulmonar.

Considerar que CFRD representa un continuo de alteraciones en la tolerancia a la glucosa, inicialmente puede manifestarse con hiperglicemias postprandiales intermitentes, que sólo puede ser detectados mediante el uso de monitoreo continuo de glucosa o auto monitoreo con glicemias capilares. Esta etapa inicial es seguida por intolerancia a la glucosa detectada por la prueba de tolerancia a la glucosa (PTGO) y finalmente con diabetes.

Pesquisa

Debido a que CFRD es clínicamente silente, el tamizaje es importante. El diagnóstico se efectúa con la prueba de tolerancia a la glucosa, que se debe realizar anualmente a partir de los 10 años; además en aquellos que iniciaron desarrollo puberal; o presentan deterioro de función pulmonar y/o del estado nutricional; falla de crecimiento y detención de pubertad, independiente de la edad.

La prueba de tolerancia oral a la glucosa no es sustituible por glicemia de ayuno ni por Hb glicosilada A1c, debido a que este examen no tiene suficiente sensibilidad para detectar el diagnóstico. El valor de la detección clínico de hiperglicemias leves detectadas por monitoreo continuo de glucosa no ha sido determinado, por lo cual esta herramienta no ha sido aún validada para el diagnóstico.

En los pacientes con glicemia de ayuno alterada, debe repetirse la PTGO cada 6 meses, aquellos con intolerancia a la glucosa y diabetes, deben ser referidos al especialista, endocrinólogo y/o diabetólogo, para su tratamiento.

Criterios Diagnósticos: son los utilizados en población normal; Según los niveles de glicemia basal y Prueba de Tolerancia a la Glucosa Oral (PTGO), clasificando en 4 categorías:

Tabla 19: Diagnostico Diabetes

Clasificación	Parámetros
I. Diabetes Mellitus	Síntomas clásicos + glicemia > 200 mg/dl (independiente del tiempo de ayuno) 2 glicemias de ayuno > 126 mg/dL Glicemia > 200 mg/dL a los 120 min en PTGO
II. Intolerancia a la glucosa	Glicemia de ayuno < 100 mg/dL + glicemia a los 120 min en PTGO entre 140 y 199 mg/dL
III. Glicemia de ayuno alterada	Glicemia de ayuno entre 100 y 125 mg/dL
IV. Normal	Glicemia de ayuno < 100 mg/dL Glicemia 120 min < 140 mg/dL

American Diabetes Association (ADA) 2017

El diagnóstico de CFRD es definido en el primer momento en que el paciente cumple los criterios diagnósticos, independiente si la hiperglicemia remite subsecuentemente, a la mejoría de una exacerbación o término de alimentación enteral continua.

Tratamiento de la Diabetes Asociada a Fibrosis Quística.

a) Alimentación: La indicación de alimentación está comanda por las necesidades nutricionales en pacientes con FQ y requiere la intervención de nutriólogo y nutricionista.

En pacientes con CFRD, a diferencia de otras formas de diabetes mellitus, no se indica restricción de Hidratos de Carbono, sal ni grasas y tampoco se restringe el horario de las comidas, pero debe considerarse el conteo de hidratos de carbono para el cálculo de dosis de insulina en aquellos que estén recibiendo esta terapia.

En términos generales:

Calorías: Al igual que en FQ sin CFRD, dieta hipercalórica que aporte entre 100 a 150% de las recomendaciones, adecuada al paciente en particular y que le permita mantener un peso normal (Índice P/T por NCHS en menores de 6 años y por IMC CDC en > 6 años).

Hidratos de carbono: sin restricción en cantidad, de acuerdo a hábito del paciente. Generalmente 45 a 50% de calorías totales. Se recomienda el uso de carbohidratos complejos, que mejoran el índice glicémico de las comidas.

Edulcorantes: no son necesarios y si se utilizan debe sustituirse el valor calórico del azúcar con azúcares complejos o lípidos.

Proteínas: recomendación habitual es de 10 a 15% según RDA.

Grasas: 40% de calorías totales.

Vitaminas y minerales: indicaciones habituales en pacientes con FQ (Vit A D E K, B12, Zn, Cu, Se, Ca, Fe).

b) Hipoglicemiantes orales:

No están recomendados actualmente para el manejo de CFRD.

Los agentes secretagogos de insulina no han demostrado mejoría clínica en términos nutricionales ni metabólicos en pacientes con CFRD sin hiperglicemia de ayuno. Lo mismo ocurre con los agentes insulinosensibilizadores, debiendo considerar además que la insulinoresistencia no es el factor etiológico fundamental en esta patología y los efectos adversos asociados a estos fármacos. No existe a la fecha literatura que respalde el uso de análogos de incretinas, tales como agonistas de GLP-1 (glucagon-like peptide-1) o inhibidores DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4) en pacientes con CFRD.

c) Insulinas

Los efectos anabólicos de la insulina tienen un rol fundamental, considerando la relación establecida entre el estado nutricional y la sobrevida en pacientes con fibrosis quística. Se debe proveer una dosis de insulina tan alta como el paciente pueda tolerar de forma segura.

Los esquemas insulínicos a utilizar incluyen insulinas para cubrir los requerimientos basales (NPH regular, Glargina, Detemir, Degludec) y los bolos preprandiales (Cristalina, Lispro, Aspártica, Glulisina) para cubrir la ingesta (ver tabla).

Debido que, en la etapa inicial del desarrollo de la CFRD, lo más frecuente son hiperglicemias postprandiales (intolerancia a glucosa), puede utilizarse bolos preprandiales de insulinas rápidas o ultrarrápidas; posteriormente cuando se presenta hiperglicemia de ayuno es necesario agregar insulinas basales, 1 a 3 dosis según requerimientos y tipo de insulina utilizada.

El manejo debe contemplar, además:

- Educación en diabetes,
- Conteo de hidratos de carbono para administración de bolos,
- Autocontrol con determinaciones de glicemias capilares (3 a 5 diarias),
- Exámenes de laboratorio periódicos.
- El tratamiento con insulina debe estar en manos de especialistas.
- El control metabólico se monitorea con determinaciones de Hemoglobina glicosilada A1c cada 3 meses.

Tabla 20: Tipos de Insulina y sus Tiempos de Acción

Insulina	Tipo	Inicio de acción	Máxima acción	Duración de acción
NPH	Regular	2 h	6 horas	12 h
Glargina	Análogo de acción basal	2 a 4 h	Sin peak	24 h
Detemir	Análogo de acción basal	15 a 30 min	Sin peak	12 h
Degludec	Análogo de acción basal		Sin peak	24-42 h
Cristalina	Rápida	30 min	3 h	6 h
Lispro	Análogo de acción ultrarrápida	<15 min	30 a 90 min	4 h
Aspártica	Análogo de acción ultrarrápida	<15 min	30 a 90 min	4 h
Glulisina	Análogo de acción ultrarrápida	10 a 15 min	30 a 60 min	4 h

6.2.-OTRAS COMPLICACIONES ENDOCRINOLÓGICAS

6.2 a Talla baja y retraso puberal

En promedio el peso de RN con FQ está levemente disminuido. Si el apoyo nutricional es el adecuado no hay alteración del desarrollo pondero estatural.

En periodo adolescente puede haber compromiso de la estatura por el retraso puberal y la aparición de diabetes. Los niveles de hormona de crecimiento, gonadotrofinas y ACTH son normales pero la infección crónica, el uso de corticoides y la desnutrición pueden afectar los niveles hormonales.

El desarrollo testicular en los niños es normal, aunque hay azoospermia.

El retraso puberal afecta en forma significativa la esfera psicológica.

6.2 b Osteoporosis ¹¹⁹

Está relacionada con la nutrición y la ingesta de vitaminas (K Y D)

Densitometría ósea debe solicitarse a partir de los 10 años y antes en pacientes con riesgo (esteroides orales o inhalatorio a dosis alta, diabéticos, VEF1 < 50%). Si es normal repetir cada 2 años y cada 6-12 meses si esta alterado.

6.2 c- Fertilidad

El 98% de los pacientes masculinos presenta azoospermia. Esta condición debe ser informada al paciente y sus padres alrededor de los 10 - 12 años reforzando que no afecta la virilidad. Deben estudiarse con espermograma (a partir de los 15 años). Las mujeres tienen aparato genital normal, aunque hay una leve disminución de la fertilidad cuya causa no está clara y deben tener consejería genética.

7. COMPROMISO OTORRINLARINGOLÓGICO ^{120.121.122.123.124.125.}

La fisiopatología de la fibrosis quística predispone a la inflamación crónica e infecciones recurrentes de la mucosa rinosinusal, causadas por acumulación de mucus y alteraciones anatómicas que disminuyen la ventilación de los senos y obstruyen sus ostium de drenaje.

7.1 SINUSITIS

Frecuentemente los pacientes presentan compromiso sinusal pero un bajo porcentaje son sintomáticos. (10%) El compromiso rinosinusal puede causar exacerbaciones pulmonares al actuar como reservorio de patógenos. Los signos clínicos frecuentes son cefalea, obstrucción nasal crónica, ronquido, anosmia, secreción purulenta, halitosis.

Estudio por imágenes: La radiografía de cavidades paranasales es de poco valor dado que la gran mayoría presenta ocupación sinusal, siendo la tomografía computarizada de cavidades paranasales ideal para la evaluación del compromiso sinusal. Se puede evidenciar la presencia de: mucocelos, esclerosis ósea, y alteraciones anatómicas como hipoplasia de cavidades perinasales o agenesia del seno frontal.

Estos hallazgos en pacientes pediátricos deben hacer sospechar una fibrosis quística

Tratamiento.

Tratamiento Médico: lavados nasales de solución salina, descongestionantes nasales tópicos (uso máximo 7 días), orales y corticoides nasales. El tratamiento antibiótico es empírico con cobertura de P. Aeruginosa, con una duración de 3 a 6 semanas, sólo en caso de tener síntomas. En seguimientos de 2 años el uso de Tobramicina inhalada nasal ha demostrado reducir la recurrencia de sinusitis, la infección por pseudomona y la mejoría en calidad de vida. El uso de Alfa

Dornasa intranasal durante 28 días con Pari sinus ha demostrado mejoría significativa de calidad de vida y de los síntomas.

Quirúrgico infrecuente y está indicado en pacientes con fracaso a tratamiento médico, con buena adherencia, con persistencia de sus síntomas y mala calidad de vida, múltiples recurrencias con obstrucción del ostium radiológica y previo a trasplante pulmonar.

Evaluación debe ser por especialista en caso de recurrencia o mala evolución con tratamiento habitual.

7.2 POLIPOSIS NASAL

El diagnóstico es por observación directa de las fosas nasales. , frecuentemente asintomática, pero puede causar cefalea, obstrucción nasal crónica, ronquido, alteración del olfato y halitosis. Se considera un subgrupo de la rinosinusitis crónica es de etiología incierta, sin embargo un factor de riesgo para poliposis nasal es la colonización por *P. aeruginosa*.

Se presenta en el 10% de los niños mayores de 8 años y este porcentaje es mayor en los adultos El tratamiento médico es el uso de corticoides intranasales en pacientes sintomáticos, si no hay resultado debe derivarse al especialista. La intervención quirúrgica tiene alta recurrencia.

7.3 OTOTOXICIDAD POR AMIKACINA

Incidencia varía entre 2 a 25%. La amikacina, de amplio uso en la fibrosis quística, puede causar daño auditivo debido a la destrucción de células ciliadas externas debido a su lenta eliminación del órgano de Corti. La hipoacusia es generalmente bilateral simétrica y su momento de presentación es impredecible, desde la primera dosis hasta 6 meses después de la última dosis. Como factores de riesgo, son el uso prolongado, mayores dosis, mayores niveles séricos, edad avanzada, antecedente personal de hipoacusia, antecedente familiar de ototoxicidad, uso concomitante de diuréticos de asa u otros medicamentos ototóxicos o nefrotóxicos. Se ha asociado más a una exposición prolongada que a niveles altos transitorios en suero. La administración de dosis diaria única del fármaco disminuye la ototoxicidad.

En el estadio inicial, se afectan las frecuencias más altas y no se afecta la audición coloquial. El paciente puede referir tinnitus y embotamiento auditivo, en general la hipoacusia pasa inadvertida. Si la toxicidad continúa, se afectan las frecuencias más bajas y la audición coloquial La suspensión del tratamiento en forma precoz, puede determinar recuperación parcial de la audición, pero en general es irreversible.

Actualmente, el único tratamiento para el daño de la audición es el implante coclear, por lo que la prevención es clave. **Ésta involucra monitorización de niveles séricos del fármaco, función renal, y evaluación auditiva antes, durante y después de la terapia.** Los aminoglicosidos se mantienen en la cóclea por un largo tiempo luego del término del tratamiento, por lo que deben monitorizarse los efectos ototóxicos y evitar ambientes ruidosos por hasta 6 meses luego de terminada la terapia.

8. OTRAS MANIFESTACIONES EN FIBROSIS QUÍSTICA

8.1 ARTROPATÍA

Ocurre en el 10% de los pacientes entre los 13 y 20 años. Es una condición posiblemente mediada por complejos inmunes relacionada con la infección e inflamación crónica.

Clínicamente se presentan artritis de grandes articulaciones con fiebre baja, puede aparecer eritema nodoso, rash cutáneo o purpura que responde bien a la terapia antiinflamatoria no esteroideal. La Rx de articulaciones es normal.

Ocasionalmente (2-7%) pueden presentar osteoartropatía hipertrófica en que además de la artritis hay compromiso periosteal de huesos largos con traducción radiológica. En general se observa en pacientes con FQ severa.

Recordar que el Ciprofloxacino puede causar tendinopatía tanto en niños como adultos con fibrosis quística

8.2 COMPROMISO RENAL ^{126,127}

Insuficiencia renal: Los pacientes con fibrosis quística están en riesgo de presentar insuficiencia renal aguda y daño crónico

Factores de Riesgo

- Exposición frecuente y a dosis altas de agentes nefrotóxicos como antibióticos (aminoglicósidos, ciprofloxacino, colistin, azitromicina, ceftazidima, sulfonamidas, rifampicina) inhibidores de la bomba de protones, diuréticos, antiinflamatorios no esteroideos y agentes inmunosupresores.
- La anomalía en el transporte de sal, colonización con *Pseudomonas aeruginosa*
- Diabetes insulino dependiente relacionada a F.Q

Dado que los aminoglicósidos y la terapia inmunosupresora confieren mayor riesgo, la administración de aminoglicósidos en 1 dosis diaria reduce los niveles basales de la droga y la acumulación en el riñón permitiendo que los niveles peak altos alcanzados tengan efecto bactericida. La toxicidad está relacionada con el clearance renal y es dosis dependiente. Una estrategia para disminuir el riesgo es la administración vía nebulización.

Nota: Gentamicina es más nefrotóxica y por tanto no debe usarse

En pacientes trasplantados, la disfunción renal aumenta con el tiempo, en aquellos de mayor edad y en las mujeres. El riesgo a 2 y 5 años post trasplante es de 35% y 58% respectivamente y 10% eventualmente requerirán diálisis. La Diabetes asociada a FQ aumenta la posibilidad de daño renal lo que enfatiza la necesidad de un tratamiento precoz y agresivo.

Nefrolitiasis y nefrocalcinosis: Los volúmenes bajos de orina asociados con pérdida de sal y deshidratación, hiperoxaluria, hiper uricosuria y e hipercalciuria aumenta el riesgo El uso de furosemida y prednisolona están asociados a hipercalciuria y la inmovilización con hipercalcemia e hipercalciuria

El uso repetido de antibióticos lleva a la destrucción de bacterias intestinales que degradan oxalatos (*Oxalobacter formigenes*) determinando la absorción intestinal de ellos que cuando son re excretados por la orina cristalizan y forman cálculos. La incidencia reportada de cálculos renales en FQ es del 6% comparado con la prevalencia del 2% en población sana.

Nefropatía por IGA: Niveles elevados de IGA son hallazgos frecuentes en FQ posiblemente secundarios a infecciones recurrentes e inflamación crónica El depósito a nivel renal, sobre todo si se asocia a enfermedad hepática que disminuye el clearance de complejos inmunes, puede ser causante de glomerulonefritis. La asociación de enfermedad autoinmune con FQ es de mal pronóstico con 25% de mortalidad.

9. TRANSICION A CENTRO DE ADULTOS ^{128,129,130,131}

El diagnóstico precoz y los avances en el tratamiento de la FQ han determinado un aumento en las expectativas de vida en estos pacientes, cada vez más complejos. La meta a alcanzar es incrementar la sobrevida y la calidad de la atención. La transición es un camino hacia la maduración, independencia y responsabilidad que ocurre a partir de la infancia. El cambio del cuidado pediátrico al modelo adulto provoca una ruptura importante y hace que, en ocasiones, se pierda el seguimiento, la adherencia al tratamiento y también que aumente el número de hospitalizaciones, por lo cual esta etapa requiere que sea un proceso coordinado, planificado, flexible y gradual que involucre a los integrantes de ambos equipos de salud, al paciente y su familia. La transición involucra cambios: nuevas expectativas, nuevas responsabilidades Implica dejar atrás años de dependencia de un equipo de salud pediátrico y en forma efectiva

El cuidado de la transición es un componente clave de la calidad de atención. Los adolescentes y sus padres necesitan tiempo para prepararse y necesitan información sobre cómo y cuándo será el proceso, quien los atenderá y dónde.

Recomendaciones

I. Planificación de la transición

La transición no corresponde a un día específico, sino a un periodo de traspaso, que requiere de preparación de todos quienes se involucran en el cuidado, incluso del paciente.

El período de traspaso se recomienda que ocurra durante la adolescencia, comenzando el proceso de preparación del traspaso desde los 14 años aunque la información a los padres y al paciente se debe iniciar alrededor de los 10 años para que los padres tengan una visión más esperanzadora sobre la sobrevivida

Se recomienda organizar los cuidados de manera que el cuidado pediátrico sea hasta los 18 años, con un proceso de transición entre los 14 y 18 años.

Debe crearse **programas de transición individuales y adaptados a las necesidades identificadas en cada persona**

II. Formación de los equipos

Un programa de transición debe comprender trabajo en equipo multidisciplinario

Equipo de salud Pediátrico: procurará desde el diagnóstico un conjunto de prácticas que permitan entregar al paciente y su familia conocimientos sobre su enfermedad, manejo de su tratamiento y la importancia del autocuidado.

A partir de los 14-15 años el paciente debe iniciar entrevistas sin sus padres. El pediatra debe presentar al paciente y su familia ante quien será el nuevo equipo de salud responsable.

Equipo de salud adultos: Debe estar preparado para atender a jóvenes con distintas experiencias de atención en salud, con un largo recorrido en establecimientos de salud, con la vivencia de hospitalizaciones frecuentes y con familiares altamente conocedores de la patología

El médico de adultos debe informar al paciente los planes de tratamiento, reforzar la adherencia adaptándose a las capacidades del paciente

Ambos equipos trabajen en conjunto y en red, de manera de obtener una transición planificada, transfiriendo los cuidados en forma ordenada, informada y gradual.

III. Traspaso de la información.

La responsabilidad del equipo pediátrico es llevar una ficha médica actualizada con información demográfica, nutricional, función pulmonar, bacteriología y tratamiento actualizado además de los aspectos psicológicos relevantes del paciente y su familia. Esta ficha, se recomienda que sea parte de un sistema de informático.

Expectativas generales para una transición exitosa

El paciente debe:

- Estar en conocimiento completo de su enfermedad y sus complicaciones.
- Participar activamente en desarrollar su plan de atención médica con el equipo de FQ
- Asistir a su control médico
- Ser capaz de verbalizar la lista de medicamentos y terapias
- Ser capaz de informar falta de medicamentos
- Solicitar horas para su control médico y exámenes
- Reconocer signos de exacerbación o complicaciones y saber contactarse con el equipo de salud para informar el problema.
- Identificar las situaciones que requieren un contacto inmediato con servicio de urgencia más cercano a domicilio y que se encuentre en conocimiento que es un paciente FQ.

Traslado definitivo a Hospital de adultos.

Pacientes mayores de 18 años con FQ confirmada atendidos en hospitales pediátricos serán trasladados en forma definitiva a un Hospital de adultos una vez cumplido el proceso de transición. Las excepciones deben ser calificadas por el equipo de adulto para su eventual aceptación.

La petición de traslado quedará a cargo del equipo médico y enfermera GES de Hospital de origen cuando sean derivados a otros establecimientos, conforme a flujos establecidos por Hospital de adultos, entre los documentos debe incluirse, informe socioeconómico.

Evaluación y traslado de pacientes con FQ en fase avanzada al Instituto Nacional del Tórax:

Están en fase avanzada pacientes > 15 años con:

- 1) VEF1 < 40% o con rápido deterioro de su función pulmonar.
- 2) clínico progresivo caracterizado por un aumento en la frecuencia de 2exacerbaciones (3 o más en el último año) que requieran hospitalización **asociado a alguna de las siguientes:**
 - Falla respiratoria aguda que requiera VMNI
 - Aumento en la resistencia a antibióticos con pobre recuperación después de las exacerbaciones
 - Neumotórax refractario y/o recurrente
 - Hemoptisis masiva no controlada por embolización
 - Deterioro nutricional a pesar de suplementos

- 3) Insuficiencia respiratoria crónica que requiera oxígeno domiciliario
- 4) Hipertensión pulmonar
- 5) VMNI

Pacientes en fase avanzada serán evaluados en el Instituto Nacional del Tórax previo interconsulta (IC) e informe vía correo electrónico a enfermera FQ y enfermera GES – ADMISION INT y por médico FQ quien determinará la pertinencia del control transitorio o traslado definitivo

Según criterio clínico y antecedentes de paciente éste tendrá varias alternativas:

- a) Ingresará formalmente a control regular (población) y tratamiento en INT.
- b) Se derivará a programa Trasplante pulmonar Instituto Nacional del Tórax con controles regulares y tratamiento en su hospital base (el estudio pre trasplante será de responsabilidad del hospital base).

Tabla 21: Información de contacto Instituto Nacional del Tórax

UNIDAD	RESPONSABLE	TELEFONO	MAIL
Unidad de Gestión GES	Coordinadora y Monitora GES:	Fono: 575 49 61 (Anexo Minsal: 254961)	pgonzalez@torax.cl
	Monitora y Digitadora SIGGES:	Fono fax: 575 50 69 (Anexo Minsal: 255069)	alabra@torax.
Programa de Fibrosis Quística	Enfermera Coordinadora: EU Ma. De los Ángeles Orellana	Fono: 5754897 (Anexo Minsal: 254897)	maorellana@torax.cl
Unidad de Trasplante	Enfermera Coordinadora Trasplante: EU Erika Donoso	Fono: 575 50 20 (Anexo Minsal: 255020)	edonoso@torax.cl
Admisión	Secretaría	Fono: 575 49 05 (Anexo Minsal: 254905) Fax: 575 49 08 (Anexo Minsal: 254907)	admision@torax.cl

10. TRASPLANTE PULMONAR^{132,133,134,135,136,137,138}

El Trasplante Pulmonar (TP) es la opción terapéutica para pacientes con Fibrosis Quística (FQ) con enfermedad pulmonar avanzada progresiva, ya que mejora su supervivencia y su calidad de vida. La derivación oportuna a un centro de trasplante otorga el tiempo necesario para un completo estudio del potencial candidato, permite informar al paciente y su familia de los riesgos y beneficios del trasplante y además, de poder identificar contraindicaciones y condiciones clínicas susceptibles de modificar y/o corregir antes de un trasplante como el estado nutricional, una diabetes mal controlada, etc.

Criterios de derivación a un centro de trasplante

- **Vef1 < 40 % o pacientes con enfermedad avanzada (Vef1 <50%) que presenten un rápido deterioro de su función pulmonar.**
- Deterioro clínico caracterizado por aumento en la frecuencia de exacerbaciones (3 o más) en un año que requieran hospitalización asociado a alguna de las siguientes:
 - Falla respiratoria aguda que requiera ventilación mecánica no invasiva.
 - Aumento en resistencia a antibióticos con pobre recuperación después de las exacerbaciones.
 - Neumotórax refractario y/o recurrente
 - Hemoptisis masiva no controlada con embolización
 - Deterioro nutricional a pesar de suplementos

Criterios de inclusión en lista de espera:

- 1- Insuficiencia respiratoria crónica (una o ambas)
 - a. Con PaO₂ < 60 mm/Hg
 - b. Con PaCo₂ > 50 mm/Hg
- 2- Usuario crónico de ventilación mecánica no invasiva
3. - Hipertensión pulmonar
- 4.-Exacerbaciones frecuentes con pérdida acelerada de la función pulmonar
- 5.-Pacientes en clase funcional IV

El neumólogo además de conocer cuando referir a un paciente a un centro de trasplante, debe estar familiarizado con las contraindicaciones generales que puede presentar el potencial candidato a trasplante

Contraindicaciones absolutas para trasplante

- 1- Historia de malignidad reciente, siendo aconsejable tener 5 años libre de enfermedad; excepto neoplasias cutáneas no melanoma

- 2- Disfunción avanzada e intratable de otro órgano (corazón, riñón, cerebro, etc.)
- 3- Infección crónica por gérmenes resistentes no posibles de ser controlados pre-trasplante (ej. sepsis no controlada)
- 4- Tuberculosis activa
- 5- Deformidad espinal o de pared torácica significativa
- 6- Historia de no adherencia o incapacidad de seguir tratamiento y controles
- 7- Condición psiquiátrica intratable con falta de cooperación que aumente el riesgo de no adherencia post trasplante
- 8- Ausencia de soporte social y/o familiar adecuado y confiable
- 9- Adicción activa a sustancias como alcohol, tabaco y drogas en los últimos 6 meses
- 10- Severa limitación funcional con pobre potencial de rehabilitación

Contraindicaciones relativas para trasplante:

- 1- Desnutrición severa o progresiva a pesar de terapia óptima
- 2- Osteoporosis severa sintomática (ej. fractura ósea)
- 3- Cirugía torácica extensa previa con resección pulmonar
- 4- Ventilación mecánica invasiva y/o ECMO (oxigenación por membrana extracorpórea)
- 5- Pacientes infectados por VHC, VHB y VIH
- 6- Colonización o infección con bacterias, hongos y/o ciertas cepas de *micobacterias no TBC* multirresistentes o altamente virulentas
- 7- Infección por *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia gladioli* y *Micobacterium abscessus*
- 8- Condiciones médicas mal controladas: Diabetes Mellitus, reflujo gastroesofágico, úlcera péptica, enfermedad hepática avanzada

Si bien la infección por gérmenes multirresistentes como *Burkholderia cenocepacia* y *micobacterias no TBC* son consideradas como contraindicaciones relativas por la sociedad internacional de trasplante de corazón y pulmón, **muchos centros a nivel mundial las siguen considerando contraindicaciones absolutas por estudios que muestran mayor riesgo de muerte** de éstos pacientes post trasplante, Se evaluará caso a caso y la decisión del ingreso a lista estará a cargo del equipo multidisciplinario del centro que evalúa al paciente.

Mail contactos: joelmelot@hotmail.com, edonoso@torax.cl

11. CUIDADOS PALIATIVOS EN FIBROSIS QUÍSTICA ^{139,140,141,142}

En Fibrosis Quística (FQ) la paliación debería informarse al momento del diagnóstico y debe cursar paralelo con las terapias de la enfermedad.

Definición: La OMS ha definido el Cuidado Paliativo (CP) como una especialidad médica interdisciplinaria cuyo objetivo es prevenir y aliviar el sufrimiento mejorando la calidad de vida en pacientes con enfermedades terminales.

Candidatos a trasplante no deben excluirse del CP y muchos pacientes fallecen ventilados en UCI **en espera** de trasplante sin haber planificado sus tratamientos al final de la vida.

Equipo de Cuidado Paliativo

Médico: El equipo tratante de FQ debe coordinarse con los equipos de cuidados paliativo para ofrecer el soporte básico en alivio de la disnea, dolor, fatiga, tos y secreciones.

Psiquiatra y psicoterapeuta : Los pacientes con FQ desde que se informan que tienen esta patología tienen una alta carga psicológica, con tratamientos que ocupan buena parte de su día. Esta condición deteriora su calidad de vida y adherencia al tratamiento, provoca síntomas de ansiedad, insomnio y depresión. Cuando el paciente llega a etapa terminal se requiere del manejo de un equipo de salud mental entrenado en este tipo de enfermos.

Kinesiólogo(a): Fundamental en el manejo de la enfermedad (Ver capítulo de kinesiología)

Enfermera Capacitada en cuidado paliativo o equipo de hospitalización domiciliaria En la etapa final de la enfermedad, visita domiciliaria al paciente y sus familiares idealmente 2 veces por semana

Terapeuta ocupacional: Actividades de interés y distracción

Trabajador(a) social: Evaluación de los aspectos sociales del paciente, familia y entorno.

Los equipos de FQ deben comprender las posibilidades y limitaciones de sus tratamientos, deben trabajar en conjunto con pacientes y familiares un plan al final de la vida proveyendo alivio y **no limitando** el uso de analgesia y sedación

- **Intervenciones farmacológicas**

Manejo de la disnea: Presente en el 90% de los casos de la enfermedad avanzada. Los opiáceos son significativamente mejores que el oxígeno para el manejo de la disnea refractaria tanto en pacientes hipoxémicos como no-hipoxémicos.

Morfina: dosis

Niños 0.1 mg/kg cada 4-6 horas oral titulando la dosis.

Adolescentes y adultos 2.5-5 mg oral cada 4-6 horas oral titulando la dosis.

Presentaciones:

- Morfina sulfato solución oral: 20mg/ml
- Solución de morfina clorhidrato: 10 mgr/ml y 20 mg/ml
- En la condición terminal morfina en infusión continua con 30-50% de la dosis total administrada vía oral.

- **Manejo de la ansiedad e insomnio:** Pueden asociarse a la morfina, benzodiazepinas como lorazepam, midazolam. No hay acuerdo en la literatura respecto a la mejor vía de administración.
- **Oxígeno paliativo:** La medida de la oxigenación no se correlaciona con la severidad de la disnea en el paciente con disnea refractaria.
- La oxigenoterapia es un elemento más en el CP de estos pacientes y su indicación forma
- **Intervenciones de manejo no farmacológicas**
- Terapias de relajación, masajes, acupuntura, yoga.
- Actividades diarias con técnicas de manejo de la fatiga y ansiedad.
- Proponer objetivos realizables de la vida diaria que mejoren su ánimo.
- Aire fresco (ventanas abiertas)
- **Actividades de índole religioso o espiritual de acuerdo con las creencias del paciente y familiares.**

12. SALUD MENTAL ¹⁴³

Desde el diagnóstico de la enfermedad es necesaria una intervención psicológica y/o psiquiátrica que apoye a la familia dado el impacto que producirá en el niño y sus cuidadores la enfermedad crónica, sus implicancias y expectativas. Esta intervención debe ser continua y de largo plazo dado que la sobrevida ha aumentado.

Objetivo

- Manejo del diagnóstico reciente
- Ayudar al niño y la familia a entender la enfermedad y a cooperar con el tratamiento
- Ayudar al niño y a la familia adaptarse emocionalmente
- Manejo de la adherencia al tratamiento, especialmente en adolescentes y adultos
- Enfrentar las fobias y temores (punciones, intervenciones invasivas)
- Manejar las alteraciones en la alimentación
- Considerar la posibilidad de trasplante
- Enfrentar la muerte

13. ENFERMERIA EN LA ATENCION DE PACIENTES CON FIBROSIS QUISTICA ^{144, 145,146,147,148.}

El objetivo general de la atención de enfermería en el Programa de Fibrosis Quística es entregar una atención integral y personalizada al paciente y a su familia, desde un enfoque biopsicosocial, poniendo énfasis en la importancia del autocuidado y seguimiento efectivo de su condición clínica, por medio de consultas de enfermería, educación, procedimientos y coordinación de la atención con el equipo de salud.

La labor del profesional de enfermería resulta imprescindible para la gestión de los cuidados y la articulación con la red asistencial.

Las Principales Actividades que debe realizar la enfermera/o son:

1. Coordinación
2. Supervisión del cumplimiento de las medidas de aislamiento en paciente ambulatorio
3. Control clínico
4. Educación
5. Procedimientos
6. Manejo de equipos e insumos

13.1 COORDINACIÓN:

El profesional de enfermería en FQ cumple rol de coordinador del equipo de salud, gestiona la atención oportuna con los profesionales de distintas especialidades, es intermediario entre paciente/familia y el resto del equipo de FQ y es facilitador del acceso del paciente a las distintas prestaciones contenidas en la canasta de FQ.

En el ámbito de la gestión administrativa el profesional de enfermería deberá:

- Recibir y orientar en el flujo de atención a los pacientes que ingresan al programa.
- Coordinar horas de control que permitan asegurar la atención oportuna con los diferentes integrantes del equipo de salud.
- Ser nexo entre la familia y equipo tratante, a través de una comunicación presencial o contacto telefónico.
- Coordinar en todos los niveles de la red asistencial la atención que el paciente de FQ requiera.
- Gestionar hospitalizaciones en unidad de aislamiento
- Asegurar continuidad de la atención en pacientes hospitalizados, mediante la entrega de antecedentes clínicos relevantes.
- Hacer seguimiento del calendario de vacunación del Programa Nacional y especiales y coordinar la administración con vacunatorio si corresponde.
- Gestionar solicitud de insumos específicos de FQ y control de stock.
- Coordinar con farmacia entrega de medicamentos mensuales y de fármacos de entrega excepcional

- Generar canales de comunicación intersectorial (Colegios, jardín, universidad, trabajo) para dar continuidad de los cuidados.
- Coordinar el proceso de transición y traslado de paciente al Centro de Adulto.

13.2 SUPERVISIÓN DEL CUMPLIMIENTO DE LAS MEDIDAS DE AISLAMIENTO EN PACIENTE AMBULATORIO:

Es función de enfermería proporcionar los insumos necesarios y velar por el cumplimiento de las medidas de prevención y control de infecciones asociadas a la atención en salud, es responsabilidad de cada miembro del equipo aplicarlas.

- Lavado de manos, en los 5 momentos definidos para realizarlo. Uso de pechera y guantes de procedimiento.
- Uso de mascarilla quirúrgica por el paciente con FQ para circulación en establecimientos de salud. Uso de mascarilla N95 en pacientes con sospecha de TBC.
- Separación por al menos 2 metros de distancia entre pacientes, independiente de su microbiología.
- El paciente debe mantenerse en un box y el equipo tratante rotara para las atenciones.
- Realizar Aseo de box entre cada paciente-
- Asegurar disponibilidad de recursos para realizar atención de pacientes utilizando las medidas de aislamiento correspondientes.
- Realizar evaluación mensual de cumplimiento de medidas de aislamiento por parte del equipo de salud de cabecera.
- Notificar a unidad de IAAS cuando se detecte a algún paciente cursando infección por microorganismo resistente

13.3 CONTROL CLINICO

Se realiza valoración del estado de salud del paciente y planificación de los cuidados.

El control de Enfermería debe contemplar diversas actividades de acuerdo a la condición del paciente:

- Asegurar uso de box exclusivo por paciente, supervisar aseo de superficies entre cada atención (según recomendación sobre aseo y desinfección de superficies ambientales).
- La atención directa al paciente se debe efectuar utilizando pechera manga larga y guantes de procedimientos.

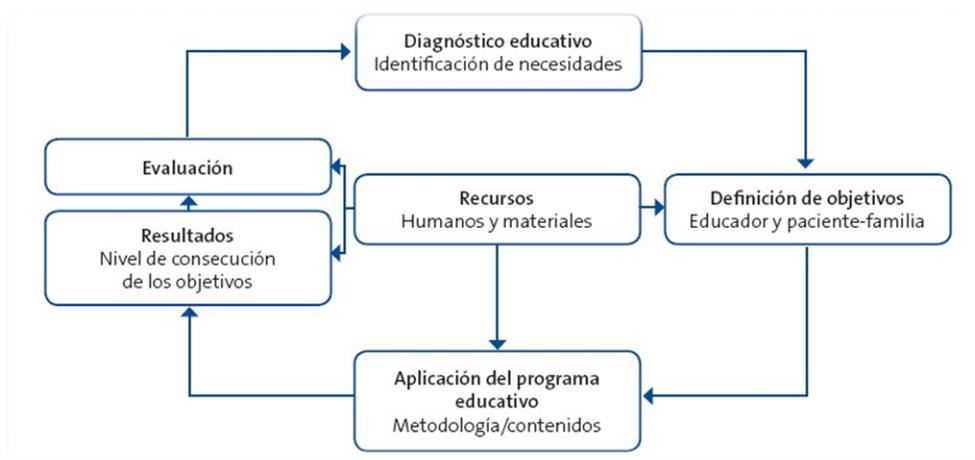
- Realizar entrevista inicial, control de signos vitales y seguimiento de condición clínica con un registro de resultado de la función pulmonar, estado nutricional, microbiología y adherencia al tratamiento.
- Pesquisar en control, complicaciones propias de la enfermedad o patologías concomitantes, e informar al médico tratante.
- Responder consultas del paciente y familia que surjan en cada visita, ya sea del ciclo vital o de enfermedad, asegurando confidencialidad y empatía.
- Identificar factores de riesgo de la esfera psicosocial que afectan la adherencia al tratamiento y planificar intervención o derivación si corresponde.
- Verificar estado y vigencia de equipos y coordinar o realizar cambios según necesidad o según lo definido en canasta GES de Fibrosis Quística.

13.4 EDUCACIÓN

Enfermería debe contar con Programas educativos para el personal y otros profesionales implicados en la atención de pacientes con este diagnóstico.

- La educación constituye un pilar fundamental del tratamiento.
- Se trata de un proceso continuo, secuencial y planificado (Fig. 1) en el cual el paciente y su familia participa activamente en el control y toma de decisiones de su salud.
- Debe ser una combinación de experiencias de aprendizaje que garantice un adecuado manejo de la enfermedad tales como: la enseñanza, el asesoramiento y técnicas de modificación de conducta que influyen en los conocimientos, habilidades y actitudes del paciente o su cuidador.
- Es un proceso multidisciplinario liderado por le enfermera quien deberá cumplir por el cumplimiento de los objetivos

Fig. 1: Secuencia Educativa



“La tarea del educador no es imponer lo que debe hacer la persona, sino facilitar el proceso de aprendizaje y el cumplimiento de los objetivos, logrando que las personas desarrollen las capacidades necesarias para tomar decisiones conscientes y autónomas sobre su propia salud”

AL momento de planificar la educación es importante considerar las diferentes etapas del ciclo vital y evolución de la enfermedad.

- Educación en la Etapa del Diagnóstico

En la etapa del diagnóstico se genera angustia, incertidumbre y dudas por lo que se debe favorecer un ambiente acogedor que permita al paciente y cuidador ser capaces de recibir y comprender la información proporcionada de la patología, hasta ese momento, muchas veces desconocida para ellos.

Objetivos:

- Comprender conceptos básicos de la enfermedad.
- Internalizar la importancia de la nutrición, kinesioterapia y adherencia al tratamiento.
- Identificar los medicamentos de uso crónico.
- Enseñar a cómo administrar correctamente sus medicamentos y en los horarios establecidos

- Educación en la niñez, hasta los 12 años

Es importante considerar que en la primera etapa la educación será básicamente para los padre y tutores, una vez que el niño tiene la madurez suficiente se debe incorporar al aprendizaje

Objetivos:

- Conocer con mayor profundidad la patología y su manejo.
- Conocer los medicamentos indicados.
- Reconocer signos y síntomas de descompensación.
- Lograr equilibrio entre tratamiento y rutina familiar/ escolar.
- Lograr adherencia al tratamiento y controles.
- Establecer compromisos y responsabilidades compartidas.
- Incluir al establecimiento educacional en el cuidado del paciente.
- Comprender la importancia de la actividad física e Incorporarla a su rutina.

- Educación en Adolescencia

En esta etapa, la educación es enfrentar desafíos que van más allá de transmitir información y compartir conocimientos específicos sobre la patología; sino más bien generar cambios de actitud y comportamiento que permita una buena adherencia y un proceso de toma de decisiones que permita un buen autocuidado y prepararlos para la edad adulta

Objetivos

- Desarrollar progresivamente autonomía en el manejo de su tratamiento.
- Reconocer signos y síntomas de descompensación, y dar aviso oportuno.
- Comprender la importancia de la actividad física e Incorporarla a su rutina.
- Manejar conceptos básicos en relación a sexualidad y reproducción en FQ.
- Establecer proyección a futuro.

- Educación en la Aduldez

Es durante el transcurso de esta etapa vital, cuando el individuo alcanza su desarrollo biológico y psíquico, consolidándose el desarrollo de la personalidad y el carácter, por ende, la educación en la edad adulta debe considerar las necesidades intereses y expectativas de los pacientes.

Objetivos

- Lograr completa autonomía en el manejo de su patología.
- Integrar tratamiento a la rutina.
- Mantener actividad física acorde a lo que se le solicita según condición clínica.
- Lograr independencia en la toma de decisiones con respecto a su futuro, que favorezca un equilibrio entre el cuidado de su salud y las metas que desea alcanzar.

13.4 PROCEDIMIENTOS:

Algunos pacientes con Fibrosis Quística son usuarios de dispositivos de alimentación enteral (gastrostomías, sondas naso enterales) y de catéter venoso central.

13.4. a Manejo de Gastrostomía ^{149,150.}

En pacientes con diagnostico FQ con indicación de nutrición enteral, la pauta alimentaria será entregada por especialista en nutrición y reforzada por el profesional de enfermería. La administración puede ser intrahospitalaria o domiciliaria, en ambos casos se debe considerar:

- Revisión de la indicación médica, recordar que el paciente debe recibir enzimas pancreáticas.
- Lavarse las manos antes y después de la manipulación

- Conectar la sonda de alimentación a una jeringa grande (50-60ml) la leche debe bajar a caída libre, no empujar el embolo para evitar distensión abdominal brusca.
- No mezclar alimentación con medicamentos
- Llenar el balón con cantidad de agua bidestilada según indica proveedor de dispositivo.
- Identificar lumen de cuff.
- Previo a comenzar la alimentación de debe aspirar sonda de gastrostomía; si existe presencia de contenido alimentario más del 10% se debe esperar una hora para administrar alimentación que corresponda y aspirar nuevamente para asegurar que el contenido gástrico es menor al 10%.
- Elevar la cabecera a 30-45°, posición semifowler durante la alimentación y dejarla de esta manera hasta una hora después de alimentarse.
- Si paciente se encuentra imposibilitado de recibir suplementación enzimática por vía oral, se puede administrar las enzimas pancreáticas en bolo activándolas previamente con bicarbonato de sodio al 8% (la cantidad de bicarbonato va a depender de la dosis de enzimas, generalmente se usa entre 2 y 10 ml) dejándolas reposar durante 15 a 20 min. Considerar en este caso alimentación inmediata.
- En caso de alimentación enteral continua programar administración de enzimas pancreáticas 50% al inicio y el resto a la mitad del tiempo programado.
- Administrar agua hervida tibia posterior a la alimentación: niños pequeños 10 a 20cc y niños mayores: 20-50 cc
- No mezclar alimentación con medicamentos
- Evaluar si los fármacos indicados pueden ser triturados para su administración enteral
- En sonda de gastrostomía mantener el tope fijo a la pared del abdomen, con distancia mínima que permita su rotación diaria, al igual que botón de GTT para prevenir lesiones por presión.
 - Uso de tela hipo alergénica (Micropore) para inmovilización de sonda por sobre el tope
 - Evitar el uso de gasas alrededor de la sonda que favorezcan humedad
- Limpiar la piel alrededor de la sonda de GTT 1-3 veces al día con jabón PH neutro y agua. Secar en forma suave para evitar la maceración e infección
- Girar el botón de GTT una vez al día en el sentido de las agujas del reloj
- Se debe verificar mensualmente que el cuff tenga los cc de agua destilada colocados en la instalación.

Evaluar en sitio de inserción

- Observar presencia de secreciones, inflamación, mal olor, enrojecimiento alrededor del dispositivo
- Alteraciones en la integridad de la piel
- Estomago distendido, dilatado o sensible a la palpación

Tener en cuenta que los pacientes portadores de gastrostomía pueden tener una imagen

distorsionada del aspecto físico por lo que debe ser reconocido y derivado a salud mental para su apoyo.

13.4. b Manejo de catéter venoso central^{151, 152.}

Pacientes FQ con hospitalizaciones recurrentes y malos accesos vasculares periféricos son candidatos a instalación de catéter venoso central.

Se debe tener presente en el manejo del CVC con reservorio:

- Manipulación exclusiva por profesional de enfermería
- Uso de técnica aséptica durante todo el procedimiento utilizando elementos de protección (mascarilla, pechera manda larga, guantes estériles)
- Lavar sitio de inserción con agua y jabón utilizando apósito. Secar
- Desinfectar zona de punción con solución de clorhexidina 2% y dejar actuar 5 min
- Puncionar con aguja gripper tamaño adecuado a reservorio, edad y contextura del paciente
- Después de cada administración de medicamentos se debe irrigar por pulsos solución salina 0,9% 10-20 ml generando turbulencia en el interior del catéter y sellar a presión positiva.
- La permeabilización de catéter en forma ambulatoria debe realizarse según normativa IAAS de cada centro hospitalario. Se recomienda al menos cada 3 meses si funcionamiento de catéter es adecuado.
- Evaluación del funcionamiento del catéter: Se puede infundir líquidos, pero el catéter **no refluye**, lo más probable es que la punta del catéter este adosado a un borde del vaso sanguíneo, realizar maniobras de valsava (indicar que paciente tosa, respiración profunda, modificar posición de cuerpo y/o brazo).
- El proceso de heparinización del CVC será según protocolo de cada centro.

13.5 MANEJO DE EQUIPOS E INSUMOS

Se debe mantener registro actualizado del stock de insumos y de lo requerido por los pacientes FQ según edad, para gestionar la adquisición a tiempo por el Hospital con el proveedor.

Asegurar bodega para almacenamiento en lugar limpio y seco, considerar repisas que cumplan normativa IAAS.

La supervisión del correcto uso se deberá programar en los controles de seguimiento, considerar la entrega de material educativo que describa: limpieza, desinfección y esterilización de equipos en conjunto con el Kinesiólogo.

14. ANEXOS

Anexo 1.- Cuestionario de salud para aplicar en cada visita al paciente o su madre

CUESTIONARIO DE SALUD						
NOMBRE PACIENTE:			ACOMPAÑANTE:			
Marque con un círculo sus respuestas. Si la respuesta es sí, explica:						
ALERGIAS:		TIENES DOLOR?	<i>Si</i>	<i>No</i>		
HAY ALGO QUE TE PREOCUPA?					<i>Si</i>	<i>No</i>
HAS ESTADO ENFERMO DESDE TU ÚLTIMO CONTROL					<i>Si</i>	<i>No</i>
HAS TENIDO QUE CONSULTAR ALGUN MEDICO					<i>Si</i>	<i>No</i>
HAS RECIBIDO ALGUN TRATAMIENTO EXTRA					<i>Si</i>	<i>No</i>
Explica:						
CÓMO HA ESTADO TU SALUD EN GENERAL			<i>Igual</i>	<i>Mejor</i>	<i>Peor</i>	
CÓMO HA ESTADO TU ENERGÍA ESTAS 2 ÚLTIMAS SEMANAS			<i>Bien</i>	<i>Regular</i>	<i>Mal</i>	
HAS TENIDO TOS LAS 2 ÚLTIMAS SEMANAS			<i>Ninguna</i>	<i>Ocasional</i>	<i>Frecuente</i>	<i>Incrementada</i>
DESCRIBE TU ESPUTO DE LAS 2 ÚLTIMAS SEMANAS			<i>Ninguna</i>	<i>Ocasional</i>	<i>Frecuente</i>	<i>Incrementada</i>
QUÉ COLOR?	<i>Claros</i>	<i>Blancas</i>	<i>Gris</i>	<i>Amarilla</i>	<i>Verde</i>	
TIENES DIFICULTAD PARA RESPIRAR?					<i>Si</i>	<i>No</i>
Cuándo?						
HAS TENIDO TOS CON SANGRE EN LAS ÚLTIMAS 2 SEMANAS					<i>Si</i>	<i>No</i>
HAS TENIDO SÍNTOMAS SINUSALES?					<i>Si</i>	<i>No</i>
Describe:						
CÓMO ESTÁ TU APETITO?			<i>Bien</i>	<i>Regular</i>	<i>Malo</i>	
CÓMO ESTÁN TUS DEPOSICIONES?			<i>Formadas</i>	<i>Disgregadas</i>	<i>Aceitosas</i>	<i>Duras</i>
CUÁNTAS VECES AL DÍA?	<i><1</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>>3</i>	
OTROS SINTOMAS DIGESTIVOS:	<i>Dolor</i>	<i>Distension</i>	<i>Nauseas</i>	<i>Gases</i>	<i>Constipacion</i>	<i>Vomitos</i>
						<i>Reflujo</i>
MUJERES: CUÁNDO FUE TU ÚLTIMO PERIODO?						
QUÉ TÉCNICA USAS PARA REALIZAR LA KINESIOTERAPIA RESPIRATORIA?						
CON QUÉ FRECUENCIA REALIZAS LA KINESIOTERAPIA?						
CUÁNTAS VECES OLVIDASTE REALIZAR LA KINESIOTERAPIA LA ÚLTIMA SEMANA?						
HACES EJERCICIO? CUÁL?						
TU FUMAS?	<i>Si</i>	<i>No</i>	VIVES CON ALGUIEN QUE FUMA?	<i>Si</i>	<i>No</i>	QUIEN?
ESCRIBE LA SECUENCIA QUE REALIZAS PARA TUS NEBULIZACIONES Y KINESIOTERAPIA. (Mañana y Tarde):						
AM: 1	2	3	4			
PM: 1	2	3	4			

Anexo 2.-Características del Laboratorio Microbiológico de FQ ¹⁵³.

El laboratorio que procesa las muestras debe conocer el listado de pacientes FQ

La orden y la muestra deben consignar el diagnóstico de FQ

Requisitos para el laboratorio

- Tener un protocolo para el procesamiento de las muestras en FQ
- Utilizar los medios de cultivo recomendados en FQ (ver tabla1)
- Usar test de difusión con disco de Kirby-Bauer para estudiar susceptibilidad
- Capacidad de reportar fenotipo mucóide para los aislados de Pseudomona
- Capacidad de diagnóstico para complejo Burkholderia

Tipo de Muestras para Cultivo

- De rutina secreción bronquial o, hisopado orofaríngeo (en lactantes y niños que no expectoran),
- De excepción: Lavado bronco alveolar. biopsia pulmonar, punción transtraqueal o punción pulmonar percutánea.

Técnica de toma de muestras

- Hisopado orofaríngeo: Utilizar una tórula gruesa hacia la pared posterior de la faringe evitando tocar las amígdalas. Colocar en frasco estéril con o sin medio de transporte.
- Secreción Bronquial: Hacer una inspiración profunda y un esfuerzo de tos evitando contaminación con saliva. Colocar en frasco estéril de boca ancha sin medio de transporte Si el paciente no es capaz, debe ser tomado con kinesiólogo post técnica kinésica o con esputo inducido (solución hipertónica 5-7%).
- Lavado Bronco alveolar: Los anestésicos locales pueden inhibir crecimiento bacteriano, por tanto la muestra debe procesarse rápidamente.

Transporte y procesamiento de la muestra

- Identificar la muestra como: FQ (para procesamiento especial).
- Transporte rápido (idealmente menor a 3 horas)
- Procesar inmediatamente o guardar a 4 C.

Realice lectura de placas diariamente hasta completar el período de observación de 7 días.

- **En caso de existir crecimiento bacteriano en cultivo cuantitativo realice el recuento en la o las placas correspondientes.**
- En pacientes FQ con cualquier recuento debe procesarse

- Si existe crecimiento significativo de una cepa pura, se debe estudiar (identificación y susceptibilidad).
- Si hay crecimiento significativo de hasta 3 cepas, estudiarlas por separado (identificación y susceptibilidad).
- Hallazgo de crecimiento de hongos filamentosos como por ejemplo *Aspergillus* spp, y otros en 1 o más placas, se debe descartar contaminación de la(s) misma(s) intra laboratorio. Para descartar, se deben solicitar nuevas muestras de secreciones respiratorias seriadas en el paciente (3) para ver si se reproduce el mismo hongo.

Test de susceptibilidad

- *P. aeruginosa* y *B. cepacia*: Difusión con disco Kirby-Bauer
- *Haemophilus influenzae*: Producción de β -lactamasa
- *Estafilococo dorado*: 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 trasplante pulmonar

Medios de cultivo específicos en Fibrosis Quística

Agente	Medios de cultivo
S. aureus	Agar manitol salado. Agar CNA también es alternativa ya que inhibe Bacilos negativos y permite el crecimiento de C(+)
H. influenzae	Agar chocolate + Bacitracina
P. Aeruginosa	Agar Mac Conkey Agar Citramida (mejor que mc Conkey para pseudomona)
B. cepacia	PC agar : <i>Pseudomonas masepacia</i> agar BCSA : agar selectivo <i>B. cepacia</i> OFPBL agar: oxidativo/fermentativo, polimixina B, bacitracina, lactosa Requiere confirmación de un laboratorio de referencia
S. maltophilia	Agar Mac Conkey
A. xylofidans	Agar Mac Conkey
Micobacterias no TBC	Medios cultivo especiales (Agar Lowenstein-Jensen o Agar Middelbrook) Crecimiento lento Descontaminación con NaOH 1% y ácido oxálico 5%

El personal de salud debe asumir que TODOS los pacientes pueden tener microorganismos patógenos en su vía respiratoria potencialmente transmisibles a otros pacientes con FQ.

Recomendaciones

Precauciones standard para TODOS los pacientes

- Precauciones de transmisión **por contacto** para TODOS los pacientes independiente de su historial microbiológico ya sea en la atención ambulatoria u hospitalizada
- En pacientes ambulatorios: Realizar aseo terminal una vez finalizada la atención. Las secreciones quedan en las superficies, en los equipos, y fonendoscopios.
- Precauciones de transmisión **por gotitas**: Mascarilla quirúrgica para pacientes con sospecha o confirmación de microorganismos transmisibles por gotitas (Adenovirus, Rhinovirus, Influenza, *M. pneumoniae*)
- Uso de mascarilla quirúrgica para los pacientes para circular dentro de las instalaciones hospitalarias excepto durante la función pulmonar, el examen clínico y/o habitación hospitalaria.
- Pacientes con sospecha o confirmación de infección por *M. tuberculosis* deben circular con de mascarilla N95.
- Todos los pacientes con FQ independiente de sus cultivos, debe estar separados por al menos 2 metros de los otros pacientes con FQ en todos los ambientes, excepto aquellos que residen en la misma casa.
- Pacientes colonizados por *P. aeruginosa*, *S. aureus* meticilino resistente y *B. cepacia* deben estar separados no permitiéndose su interacción dentro o fuera del hospital.
- **Nota los pacientes con infección por el complejo Burkholderia o estafilococo multirresistentes, deben estar separados, no debe permitirse la interacción entre ellos dentro del hospital y debe indicarse que no se mezclen socialmente fuera del hospital, para evitar la infección cruzada.**
- Evitar actividades con tierra, desechos orgánicos, lugares húmedos. construcción de viviendas
- Evitar actividad en sauna y piscina pública. Se puede utilizar piscina con adecuada desinfección y no temperada

Precauciones para las familias

- Educar en el lavado de manos, especialmente en manobras de kinesiterapia y nebulizaciones
- Uso de agua hervida o estéril para aseo nasal del paciente y para el enjuague final de los equipos u para los humidificadores
- La pieza del nebulizador limpiar con alcohol
- Los familiares de pacientes y personal sanitario, colonizados con MRSA, está indicado el uso de Mupirocina en unguento nasal, que puede **eliminar el** microorganismo, aunque la recolonización se presenta con frecuencia

Precaución para el personal

- Usar delantal y guantes
- Mascarilla solo a los que hacen procedimientos
- Personal con lesiones de piel no debe tener contacto con paciente portadores de estafilococo multirresistentes

Pruebas de función pulmonar

Idealmente el paciente debe hacer pruebas de función pulmonar antes de la visita al médico, como primer paciente del laboratorio o ultimo si está infectado con MNTB o Burkholderia

Si no se dispone de filtro HEPA esperar mínimo 30 minutos entre cada paciente con FQ

- Pacientes con MTMB y Complejo Burkholderia deben dejarse para el final para luego hacer aseo terminal del laboratorio.

Anexo 4. Antibióticos orales- e.v y Antifúngicos en fibrosis quística

Recordar que en pacientes con FQ requieren dosis mayores a las habituales

Antibióticos y Antifúngicos en fibrosis quística		
ANTIBIOTICOS	NIÑOS	ADULTOS
Amoxi-Ac. Clavulánico	80-90 mg/kg/día c/12 h oral	875/125 c/12-8 h oral
Amikacina	30 mg/kg/día e.v cada 24 h máx. 1500 mg	30 mg/kg/día e.v cada 24 h
Azitromicina	10 mg/kg /día oral cada 24 h	500 mg oral cada 24 h
Aztreonam	300 mg/kg/día e.v c/6 h e.v	2 g c/8 h e.v
Ceftazidima	200 mg/kg/día e.v c/8 h	2 g e.v c/8 h
Ciprofloxacino	30 mg/kg/día c/ 8 h e.v	400 mg c/8 h o 750 mg oral c/12 h
Colistin	8 mg (240 mil UI)/kg/día e.v c/8 h	3 MUI c/ 8 h. Considerar dosis de carga de 9MUI
Clindamicina	40 mg/kg /día cada 6 h oral - e.v	450 mg cada 6 h oral , 600 mg e.v cada 8 h
Cloxacilina	200 mg/kg/día c/6 h e.v- oral	2 g c/6 h
Doxiciclina	4mg/kg /día oral c/12 h	100 mg oral c/12 h
Flucloxacilina	100 mg/kg/día c 8 h oral	1 gr oral cada 8 h
Imipenem (para Achromobacter)	100 mg/kg/día cada 6 h e.v	1 gr e.v cada 6 h
Linezolid	<11 años 30 mg/kg /día e.v- oral c/8 h Mayor de 11 años 600 mg c/ 12 h	600 mg e.v- oral c/12 h
Levofloxacino	<5años 20 mg/kg/día e.v -oral c/12 h	750 mg e.v- oral 1 vez x día
	> 5años 10 mg/kg/día e.v- oral 1 vez x día	
Meropenem	120 mg/kg/día e.v c/8 h	2 g e.v c/8 h
Minociclina	> 12 años 4 mg/k/día c/12 h oral (no aprobado en < de 12 años)	200 mg por 1 vez y luego 100 mg c/ 12 h
Tobramicina	7-10 mg/kg /día e.v c/24 h	7-10 mg/kg día e.v c/24 h
Trimetroprin /Sulfametoxazol	20 mg/kg/día (Achromobacter o Stenotrofomona) c/8-6 h	20 mg/kg /día(Achromobacter o Stenotrofomona) c/8-6 h
Tigeciclina	2,5 mg/kg /día e.v c /12 h	100 mg de carga y luego 50 mg e.v c/12 h

Vancomicina	60 mg/kg/día e.v c/6 h Guiar con Niveles Plasmáticos	1 gr e.v dia fraccionado c/ 6 h
-------------	---	---------------------------------

ANTIBIOTICOS NEBULIZADOS	USAR NEBULIZADOR PARI O E- FLOW
Tobramicina	300 mg Cada 12 Horas
Tobramicina Polvo (Podhaler)	Capsulas 28 mg 4 Capsulas Cada 12 Horas (112 mg)
Aztreonam	75 mg Cada 8 Horas
Colistin *	1 -3 Millones Cada 12 Horas
Colistin Polvo – Colistin Metato Sódico (Colobreathe)	125 Mg (1 Capsula Cada 12 Horas)
Meropenem **(Uso E.v)	< De 12 Años 125 Mg Cada 12 Horas >De 12 Años 250 Mg Cada 12 Horas
Amikacina (Uso E.v)	< De 12 Años 250 mg Cada 12 Horas >12 Años 500 mg Cada 12 Horas
Ceftazidima (Uso E.v)	500-1 Gr Cada 12 Horas
Vancomicina (Uso EV)	250-500 mg/ 12 horas

*Colistin : Diluir Con 4 ml de NaCl 0,9% Por Ampolla

**Reconstituir 500 Mg Con 10 ml De NaCl 0,9% (Sobrante Refrigerar)

Antifúngicos en Fibrosis quística

ITRACONAZOL	5-10mg/K dia cada 12 h Máximo 400 mg/ dia
VORICONAZOL	< 12 años o < 50 kilos:18 mg kilo dia de carga y 16 mg kilo dia mantención (Dividido en dos dosis) >12 años o > 50 kilos: 12 mg kilo día de carga y 8 mg de mantención (Dividido en dos dosis) Monitorizar con Niveles plasmáticos

ANFOTERICINA nebulizada	25 -50 mg cada 48 h
--------------------------------	---------------------

Anexo 5. Dosis de antibióticos en tratamiento de micobacteria no TBC

Amikacina	Dosis EV: 30 mg/kg/dosis una vez al día. Dosis máxima: 1500 mg / día. Dosis nebulizada: 250-500 mg una o dos veces/ día (según dosis tolerada)
Azitromicina	Dosis oral: 10-12 mg/kg/ una vez al día, dosis máxima 500 mg.
Cefoxitina	Dosis EV infantil: 50 mg/ kg/ dosis 3 v/ día (dosis máxima 12 g/ día) Dosis EV adultos: 200 mg/kg/ día dividido en 3 dosis (dosis máxima 12 g/ día)
Claritromicina	Dosis oral: 7,5 m g/kg/dosis, dosis máxima 500 mg 2 v/día.
Clofazimina	Dosis oral : 1-2 mg/kg/dosis una vez al día, dosis adulto 50-100 mg 1 vez al día (según dosis tolerada)
Etambutol	Dosis oral : 15 mg/kg/dosis una vez al día, dosis máxima 1200 mg/ día
Imipenem	Dosis EV :15-20 mg/kg/ dosis 2 v/día (dosis máxima 1000 mg 2 v/día)
Linezolid	Dosis EV: Dosis infantil: <12 años 10 mg/kg/dosis 3 v/ día > 12 años 10 mg/kg/ dosis 2 v/ día (dosis máxima infantil 600 mg) dosis adultos 600 mg 1 o 2 veces / día Dosis oral : Dosis infantil: <12 años 10 mg/kg/dosis 3 v/ día > 12 años 10 mg/kg/ dosis 2 v/ día (dosis máxima infantil 600 mg) dosis adultos 600 mg 1 o 2 veces/ día
Moxifloxacino	Dosis oral:7,5-10 mg/kg/ día (dosis máxima 400 mg 1 vez al día)
Minociclina	Dosis oral: 2 mg/kg/dosis una vez al día, dosis máxima 200 mg/ día
Rifampicina	Dosis oral : 10 mg/ kg /dosis una vez al día (dosis máxima 450 mg una vez al día , en < 50 kg), 600 mg una vez al día en > 50 kg).
Rifabutina	Dosis oral: 5-10 mg/kg/dosis una vez al día, dosis máxima: 300 mg.
Estreptomicina	Dosis intramuscular -endovenoso, niños 20-40 mg/kg/ dosis, adultos 15 mg/kg/dosis , Dosis máxima 1000 mg.
Tigeciclina	Dosis EV: 8-11 años: 1,2 mg/kg /dosis 2 V/día (dosis máxima 50 mg) 12 años o más: dosis de carga 100 mg, luego 50 mg una o dos veces al día.

Efectos adversos del tratamiento de micobacterias no tuberculosas

Amikacina	Alteración vestibular/auditiva, nefrotoxicidad.
Azitromicina	Alteración de pruebas hepáticas, vómitos, diarrea, aumento del riesgo de arritmias
Cefoxitina	Anemia, leucopenia, eosinofilia.
Claritromicina	Alteración de pruebas hepáticas.
Clofazimina	Ictiosis, coloración negro-parduzca de piel, escleras y retina.
Etambutol	Neuritis óptica.
Imipenem	Alteración de pruebas hepáticas, trombocitopenia, anemia, leucopenia.
Linezolid	Neuropatía periférica, anemia, trombocitopenia.
Moxifloxacino	Vómitos, diarrea, tendinitis.
Minociclina	Vértigo, foto sensibilidad.
Rifampicina	Alteración pruebas hepáticas, trombocitopenia.
Rifabutina	Alteración pruebas hepáticas, leucopenia, uveítis.
Estreptomina	Alteración vestibular/auditiva, Nefrotoxicidad
Tigeciclina	Vómitos, diarrea, foto sensibilidad, pancreatitis.

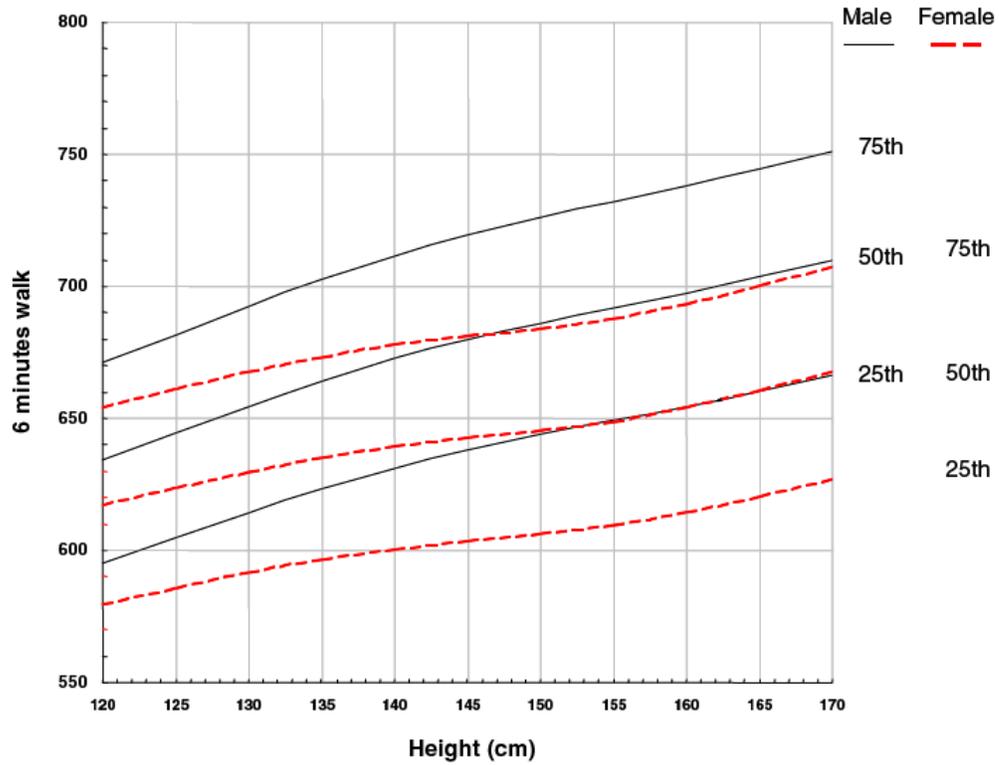
Anexo 6. Valoración de la disnea. Escala de Borg modificada

Valor	Apreciación
0	Nada
0.5	Muy leve (apenas apreciable)
1	Muy leve
2	Leve
3	Moderada
4	Algo fuerte
5	Fuerte o intensa
6	Fuerte o intensa
7	Muy fuerte
8	Muy fuerte
9	Muy fuerte
10	Muy fuerte (submáxima)

Fuente: Borg G. Psychophysical basis of perceived exertion. Med Sci Sports Exerc 1982;14:377

Anexo 7. Test de Marcha de 6 minutos

7.a Nomograma de distancia caminada en el TM6 según sexo y talla en niños de 7 a 16 años



Fuente:

Li AM et al. Am J Respir Crit Care Med 2007; 176(2): 174-80

7 b. Valores de distancia caminada en niños sanos según edad y sexo

Sex	Age category	n	Median (range)	95% reference range	Mean \pm SD	95% CI
Male	3 to 5 y	22	544.3 (318.0-680.6)	319.7-680.6	536.5 \pm 95.6	494.1-578.9
	6 to 8 y	66	584.0 (455.0-692.0)	471.0-659.3	577.8 \pm 56.1	564.0-591.6
	9 to 11 y	57	667.3 (540.2-828.0)	556.2-801.5	672.8 \pm 61.6	656.5-689.2
	12 to 15 y	80	701.1 (276.1-861.0)	600.7-805.3	697.8 \pm 74.7	681.2-714.4
	16 y or older	55	727.6 (569.0-865.3)	616.9-838.4	725.8 \pm 61.2	709.3-742.4
Female	3 to 5 y	25	492.4 (352.0-713.3)	364.5-692.7	501.9 \pm 90.2	464.7-539.1
	6 to 8 y	46	578.3 (406.0-707.2)	448.8-693.9	573.2 \pm 69.2	552.7-593.8
	9 to 11 y	62	655.8 (548.0-818.0)	572.0-760.5	661.9 \pm 56.7	647.4-676.3
	12 to 15 y	71	657.6 (485.5-785.0)	575.2-746.5	663.0 \pm 50.8	651.0-675.0
	16 y or older	44	660.9 (557.0-774.3)	571.2-756.2	664.3 \pm 49.5	649.3-679.3

Fuente: Geiger R et al: Six-Minute Walk Test in Children and Adolescents. J Pediatr 2007; 150(4): 395-9

Anexo 8. Valores de PiMax (Presión inspiratoria máxima) y PeMax (Presión espiratoria máxima) según edad y sexo.

EDAD	PiMax		PeMax	
	MASC	FEM	MASC	FEM
8	77+/-27	71+/-29	99+/-23	74+/-25
10	105+/-24	71+/-29	123+/-17	74+/-25
11-13	114+/-27	108+/-29	161+/-37	126+/-32
14-17	126+/-22	109+/-21	166+/-44	135+/-29

Fuente: Szeinberg A et al: Normal values of maximal inspiratory and expiratory pressures with a portable apparatus in children, adolescents, and young adults Pediatr Pulmonol 1987; 3(4): 255-8

ANEXO 9 ^{30,34}. Manejo del nebulizador y compresor

La aerosol terapia es la administración de medicamentos por vía inhalatoria hacia la vía aérea a través de pequeñas partículas sólida o líquidas en suspensión en un gas (aerosol), produciendo un rápido efecto.

La ventaja de administrar medicamentos en aerosol, es la baja dosis necesaria para producir un efecto con una rápida respuesta y escaso efecto secundario.

Nebulizador: Es de uso personal y se debe cambiar cada 6 meses

La duración de la nebulización no debe ser superior a 15 minutos. **Si la nebulización se prolonga llevar al centro de control para su revisión**

- El nebulizador se debe acoplar (ajustar) bien a la cara del niño o boca, para evitar fuga.
- Se debe utilizar un nebulizador por cada fármaco, uno para Tobramicina y otro para la Dnasa, debido a que la mezcla entre estos fármacos produce una inactivación de estos.
- Lavar el nebulizador diario con agua y jabón neutro, enjuagar bien con agua hervida o esterilizada y dejar secar sobre superficie absorbente (Toalla nova)
- .Realizar una desinfección de bajo nivel (Ver manual) cada 3 días

Nota : Se puede utilizar nebulizador de malla (e flow) Indicaciones en el prospecto

Manejo del compresor

- Revisar color del filtro, este debe estar completamente de color blanco, si se vuelve de color gris se debe cambiar en general cada 6 meses, al igual que si se moja o se obstruye.
- El tiempo de duración del compresor dependerá del cuidado, uso y manejo que se le dé al equipo. Se estima una duración promedio de 3 años .Usar la batería solo en caso de no disponer de red eléctrica , lo que aumenta la vida útil del equipo
- Si se presenta un desperfecto en el equipo deberá acudir al centro hospitalario que hizo entrega del compresor para su revisión.

15. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Paranjape SM, Mogayzel PJ. Cystic fibrosis. *Pediatr Rev.* 2014 May;35(5):194-205
2. Rowe SM., Stacey Miller S, Sorscher E J. Cystic Fibrosis. *N Engl J Med* 2005; 352:1992
3. Ratjen F, Doring G.. Cystic fibrosis. *Lancet.* 2003; 361:681-9.
4. Farrel P., White T. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines From the Cystic Fibrosis Foundation. *T. Pediat* 2017;181S:S4
5. Cystic fibrosis: diagnosis and management NICE guideline October 2017 nice.org.uk/guidance
6. Farrell PM, White TB, Ren CL, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *PR. J Pediatr.* 2017 Feb; 181S:S4
7. Fielbaum O. Test del Sudor , Tecnicas y Errores. *Neumol Pediatr* 2016; 11(1):19-22
8. Southern K. ,Kent I. ,Nyuyen-Koa T. ,Sermet I. Sweat induction and collection. European Cystic Fibrosis Society clinical trial network ECFS_CTN/2.2/001 standard operating procedure. March 25. 2013
9. Sosnay PR, White TB, Farrell PM, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis in Nonscreened Populations. *J Pediatr.* 2017 Feb; 181S:S52
10. Related Metabolic Syndrome and Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis. *Pediat* 2017 S45 S 51
11. Sosnay PR, White TB, Farrel PMI Diagnosis of Cystic Fibrosis in Nonscreened Populations. *J Pediatr.* 2017 Feb;181S:S52.
12. Ren CL, Borowitz DS, Gonska T. et al .Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator-Munk A.,Mayell SL.,WintersW. et al. Cystic Fibrosis Screen positive inconclusive diagnosis (CFSPID): a new designation and management recommendations for infants with an inconclusive diagnosis following newborn screening. *J. Cyst Fibros* 2015;14:706-13
13. Walkowiak J., Arvanitakis SN. Fecal elastase-1 cut-off levels in the assessment of exocrine pancreatic function in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2002;1:260–264
14. Farrell PM, White TB, Howenstine MS, Munck A, et al . Diagnosis of Cystic Fibrosis in Screened Populations. *J Pediatr.* 2017 Feb;181S:S33-S44
15. Coffey MJ, Whitaker V , Gentin N, Differences in Outcomes between Early and Late diagnosis of Cystic Fibrosis *J Pediatr.* 2017 ; 181:137
16. Boza M.L. Fibrosis Quística y Tamizaje Neonatal. *Neumol Pediatr* .2016; 11 (1): 10
17. Sarles J, Giorgi R, Berthézène P, et al. Neonatal screening for cystic fibrosis: Comparing the performances of IRT/DNA and IRT/ PAP,. *J Cyst Fibros* 2014;13:384
18. Sermet-Gaudelus I, Mayell S. Guidelines on the early management of infants diagnosed with cystic fibrosis following newborn screening. *J Cystic Fibros .* 2010;9: 323

19. Castellani C., Southern K., Browlee K., et al. European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening., *J Cyst Fibros* 2009; 8:153
20. Sly PD, Brennan S, Gangell C., et al. Australian Respiratory Early Surveillance Team for Cystic Fibrosis (AREST-CF) .Lung disease at diagnosis in infants with cystic fibrosis detected by newborn screening. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 146–152
21. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB., et al. Cystic Fibrosis Foundation. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr.* 2008 Aug;153(2):S4-S14
22. Clinical and Functional Translation of CFTR; https://www.cftr2.org/mutations_history 2018
23. Pharmacogenomics Knowledge Base. <https://www.pharmgkb.org/> 2018
24. Human Genome Variation Society. <http://varnomen.hgvs.org> 2018
25. Den Dunnen JT, Dalgleish R, Maglott DR., et al . HGVS Recommendations for the Description of Sequence Variants: 2016 Update. *Hum Mutat.* 2016 Jun;37(6):564-9
26. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015 May;17(5):405-24
27. Lay-Son G, Puga A, Astudillo P, Repetto GM; Collaborative Group of the Chilean National Cystic Fibrosis Program et als. Cystic fibrosis in Chilean patients: Analysis of 36 common CFTR gene mutations. *J Cyst Fibros.* 2011 Jan;10(1):66-70.
28. Guia Practica Clinica Minsal AUGE 2017 Aspectos broncopulmonares.
29. Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis Royal Brompton Hospital 2017, 7th edition www.rbht.nhs.uk/children/cf
30. Laube B.L., Janssens H.M., De Jongh F.H.C., What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies,. *Eur Respir J* 2011; 37: 1308
31. Smyth A., Bell SC, Bojcin S.,et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *Cystic Fibros* 2014; 13 : S23–S42
32. Stern M, Bertrand DP, Bignamini E. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Quality Management in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2014;13: S43
33. Borowitz D., Robinson K., Rosenfeld M., et al. Cystic Fibrosis Foundation Evidence-Based Guidelines for Management of Infants with Cystic Fibrosis. *Pediatr* 2009;155:S73
34. Saiman L. , Siegel J. Infection prevention and Control guideline in Cystic Fibrosis SHEA, Aug 2014, p. 57–71. www.jstor.org/stable/10-1086/676882

35. Saiman L., Macdonald N., Burns JL., et al. Infection control in cystic fibrosis: practical recommendations for the hospital, clinic and social settings. *Am J Infect Control* 2000; 28 (5): 381-385
36. Antibiotic Treatment for cystic fibrosis. Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Group. London UK. Cystic fibrosis trust. 2009
37. Chmiel J, Aksamit T, Chotirmall S, . Antibiotic management of lung infections in cystic fibrosis. The microbiome, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, gram-negative bacteria, and multiple infections. *Ann Am Thorac Soc* 2014 Sep; 11(7):11
38. Dolce D, Neri S, Grisotto L, et al. Methicillin resistant *Staphylococcus Aureus* eradication in cystic fibrosis patient. Randomized multicenter study. *PloS One* 2019; Mar 22; 14
39. Muhlebach MS, Beckett V, Popowitch E. et al. Microbiological efficacy of early MRSA treatment in cystic fibrosis in a randomized controlled trial. *Thorax* 2017 Apr; 72(4): 318-326.
40. R Waters V, Ratjen F. Multidrug-resistant organisms in cystic fibrosis: management and infection-control issue. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2006; 4(5), 807
41. Ratjen F., Moeller A. Eradication of early *Pseudomonas Aeruginosa* infection in children < 7 years of age with cystic fibrosis :The EARLY study. *J Cyst Fibros*. 2019 Jan; 18(1):78-85.
42. Abbott I, Peleg A. *Stenotrophomonas*, *Achromobacter*, and Nonmelioid *Burkholderia* Species: Antimicrobial Resistance and Therapeutic Strategies. *Semin Respir Crit Care Med* 2015; 36:99
43. Garcia B, Carden J, Goodwin D, Smith T. Implementation of a successful eradication protocol for *Burkholderia Cepacia* complex in cystic fibrosis patients *BMC Pulm Med* 2018; 18:35
44. Martiniano S., Davidson R., Nick J. Non Tuberculous Mycobacteria in cystic fibrosis: Updates and the path forward. *Pediatric pulmonology*, 2017. 52:9
45. Floto RA, Olivier KN, Saiman L. US Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society. Consensus recommendations for the management of non-tuberculous mycobacteria in individuals with cystic fibrosis. *Thorax* 2016; 7; 111-122.
46. British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). *Thorax*. 2017; 72(2):111-164. doi: 10.1136/thoraxjnl-2017-21092
47. Waters V, Ratjen F. Antibiotic treatment for non tuberculous mycobacteria lung infection in people with Cystic Fibrosis Review. *Cochrane database* 2016, issue 2.
48. Brandt C. *Aspergillus* Bronchitis in Patients with Cystic Fibrosis. *Mycopathologia*. 2018; 183(1) :61

49. Tracy M., Okorie C., Foley EA. Review Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. *Allergic J Fungi (Basel)*. 2016 ; 6:17
50. Baxter CG. Novel immunologic classification of aspergillosis in adult cystic fibrosis.. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 32:560-64
51. Burgel PR, Paugam A, Hubert D. *Aspergillus fumigatus* in the cystic fibrosis lung: pros and cons of azole therapy. *Infection and Drug Resistance* 2016;9: 229-32
52. Ghidifan S, Couderc L, Michele I. et al. Bolus Methylprednisolone Efficacy for Uncontrolled Exacerbation of Cystic Fibrosis. *Pediatrics* 2010; 125(5):1259-64
53. Matthew F. Thomas. JR. Life-threatening allergic bronchopulmonar aspergillosis treated with Methylprednisolone and anti-IgE monoclonal antibody. *Soc Med*. 2009: 102, S49-S53.
54. Cohen-Cymbarknoh M., Blau H., Shoseyov D. et al. Intravenous monthly pulse Methylprednisolone treatment for ABPA in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2009; 8: 253
55. Thomson J, Wesley A., Bynes C. et al .Pulse Intravenous Methylprednisolone for Resistant Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in Cystic Fibrosis.. *Pediatr Pulmonol* 2006;41:164
56. Delhaes L. Prevalence, geographic risk factor, and development of standardized protocol or fungal isolation in cystic fibrosis: Results from the international prospective study "MFIP". *J Cyst Fibros*. 2019 Mar;18(2):212-220
57. Parisi GF., Portale A. Successful treatment with omalizumab of allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis: case reports and literature review. *J. Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7(5) :1636-40
58. Breuer O., Schultz A., Turkovic L., et al. The Changing Prevalence of Lower Airway Infections in Young Children with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;27
59. Tracy MC., Moss RB., The myriad challenges of respiratory fungal infection in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2018 ;53(S3):S75-S85.
60. Deschamp AR., Hatch J., Slaven JE., et al. Early respiratory viral infections in infants with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2019; 27 . doi: 10.1016/j.jcf.2019.02.004
61. Wark P., McDonald WM. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochane database Syst Rev* 2009:2
62. Rosenfeld M, Davis S, Brumback L, Ratjen F . Inhaled hypertonic saline in infants and toddlers with cystic fibrosis: short-term tolerability, adherence, and safety *Pediatr Pulmonol*. 2011 Jul;46(7):666-71
63. Donaldson S., Davis S. Safety and Tolerability of Inhaled Hypertonic Saline in Young Children With Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2008 ;43:1100

64. Tarran R., Donaldson S., Boucher RC. Rationale for hypertonic saline therapy for cystic fibrosis lung disease. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007 Jun;28(3):295
65. Stahl M., Wielpütz MO., Ricklefs I. Preventive Inhalation of Hypertonic Saline in Infants with Cystic Fibrosis (PRESIS). A randomized Double Blind Controlled Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199(15):238-48
66. Yang C.L., Chilvers M., Montgomery M., Nolan S.J. Dornase alfa for cystic fibrosis (Review) *Cochrane database Syst Rev* 2016 (issue 4).
67. Dentice R., Elkins M. Timing of dornase alfa inhalation for cystic fibrosis (review). *Cochrane database Syst Rev* 2016 (issue 7)
68. Konstan MW., Wagener JS., Pasta DJ., et al. Clinical use of dornase alfa is associated with a slower rate of FEV1 decline in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2011;46:545-53
69. Lahiri T., Hempstead S., Brady C., Cannon C, et al. Clinical Practice Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation for Preschoolers with Cystic Fibrosis *Pediatrics* 2016 ; 4 :137
70. Cheng K, Ashby D. Oral steroids for long-term use in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Dec 9: 12
71. Balfour-Lynn IM. Inhaled corticosteroids for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Aug 23: 8
72. Principi N, Blasi F, Esposito S. Azithromycin use in patients with cystic fibrosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015 ;34(6):107
73. Wilms EB, Touw DJ., Heijerman HG, et al. Azithromycin maintenance therapy in patients with cystic fibrosis: a dose advice based on a review of pharmacokinetics, efficacy, and side effects. *Pediatr Pulmonol.* 2012 Jul;47(7):658-65
74. Biltona G, Cannyb S, Conway el al. Pulmonary exacerbation: Towards a definition for use in clinical trials. Report from the Euro Care CF Working Group on outcome parameters in clinical trials. *J Cystic Fibros* 2011; 10: Suppl 2 S79–S81
75. Flume PA., Mogayzel PJ., Robinson KA. et al. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines Treatment of Pulmonary Exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 802
76. Smyth A, Elborn J. Exacerbations in cystic fibrosis: Management. *Thorax* 2008;63:180
77. Sanders DB., Bittner RC., Rosenfeld M. et al. Failure to recover to baseline pulmonary function after cystic fibrosis pulmonary exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 182: 627-632
78. Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis Royal Brompton Hospital 2014. www.rbht.nhs.uk/childrencf
79. Newton TJ. Respiratory Care of the Hospitalized Patient With Cystic Fibrosis *Respiratory Care.* 2009; 54(6);769-75.

80. Pettit R., Peter S, MacDade E, et al. Dosing and Monitoring in the Treatment of Cystic Fibrosis: Results of a National Practice Survey. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2017;22 (6):406
81. Quintana-Gallego, J. López-Campos, C. Calero, et al. Colistina frente a tobramicina nebulizadas en el tratamiento de la colonización crónica por *Pseudomonas* en pacientes con fibrosis quística. *Med Clin (Barc)*. 2013.
82. Zobell J, Olson J, Chatfield B, et al. Survey of the Utilization of Anti-Pseudomonal Beta-Lactam Therapy in Cystic Fibrosis Patients. *Pediatric Pulmonol* .2011; 46:987
83. Mermel LA., Allon M., Bouza E. et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter related infection: 2009 an update *Clinical Infect Dis* 2009, 49 :1-5
84. Kioumis IP, Zarogoulidis K. Pneumothorax in cystic fibrosis. *J Thorac Dis*. 2014; 6: S480
85. King CS, Brown AW. Critical Care of the Adult Cystic Fibrosis Patient. *Chest*. 2018; 18 :31123
86. Flume P. Mogayzel PJ Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines. Pulmonary Complications: Hemoptysis and Pneumothorax. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182 : 298
87. de Vries JV., Chang AB., Marchant JM. Comparison of bronchoscopy and bronchoalveolar lavage findings in three types of suppurative lung disease. *Pediatr Pulmonol*. 2018;53:467-474
88. Paul L J. Is bronchoscopy an obsolete tool in cystic fibrosis? The role of bronchoscopy in cystic fibrosis and its clinical use. *Thorac Dis*. 2017;9(S 10):S1139-S1145
89. Br Jain K., Wainwright C., Smyth AR. Bronchoscopy-guided antimicrobial therapy for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 21;(1):CD009530.
90. E Fayon M., Kent L., Bui S., et al. European Cystic Fibrosis Society Clinical Trial Network Standardisation Committee. Clinimetric properties of bronchoalveolar lavage inflammatory markers in cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2014;43:610-26.
91. Jawad M., Bakewell K., Peach J., Clayton S., et al. A 2½-year review of bronchoalveolar lavage culture results in children with cystic fibrosis. *Bronchology Interv Pulmonol*. 2014;21:279-80
92. Muñoz G, de Gracia J, Buxó M, Alvarez A, Vendrell. M Long-term benefits of airway clearance in bronchiectasis: A randomised placebo-controlled trial. *Eur Respir J*. 2018; (11):51
93. Button B, Wilson C. Physiotherapy for cystic fibrosis in Australia and New Zealand: A clinical practice guideline. *Respirology* .2016; 21: 656-667
94. Torres-Castro R, Christoforou C, Garrido D, Vera-Urbe R, Puppo H.J. Efectos del entrenamiento de los musculos inspiratorios en niños y adolescentes con enfermedades neuromusculares. *Resp Cardiovasc Phys Ther* 2015;2 (2):35-41.

95. Sandsund CA, Roughton M, Hodson ME, Pryor JA. Musculoskeletal techniques for clinically stable adults with cystic fibrosis: a Preliminary Randomised controlled trial. *Physiotherapy* 2011; 97: 209–17.
96. Rowland TW. Promoting physical activity for children's health: rationale and strategies. *Sports Med.* 2007;37 (11):929-36.
97. Rogers D. Doull I .Physiological principles of airway clearance techniques used in the physiotherapy management of cystic fibrosis. *Current Paediatrics* 2005;15: 233-238.
98. Castellani C.,Duff A. , Bell S., et als .ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros.* 2018 ;17(2):153-178.
99. Turck D., Braegger CP., Colombo C. et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clinical Nutrition* 35 (2016) 557e577.
100. Lahiri T.,Hempstead SE., Brady C. et al Clinical Practice Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation for Pre-schoolers with Cystic Fibrosis.. *Pediatrics.* 2016;37 (4). pii: e20151784. doi: 10.1542/peds.2015-1784. Epub 2016 Mar 23.
101. Somaraju UR., Solis-Moya A .Pancreatic enzyme replacement therapy for people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Nov 23;11.
102. Borowitz D., Robinson KA.,Rosenfeld M.,et al. Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2009;155(6 Suppl):S73-93
103. Castellani C., Duff A., Bell S. ECFS Best practice guidelines : the 2018 revision. *J cyst Fib* 2018;153-178
104. Tabori H., Arnold C.,Jaudszius A., et al. Abdominal symptoms in cystic fibrosis and their relation to genotype, history, clinical and laboratory findings.. *PloS One* 2017 May 4;12
105. Assis DN., Freedman SD.Gastrointestinal Disorders in Cystic Fibrosis *Clin Chest Med* 2016; 37 :109–118
106. Debray D., Kelly D., Houwen R., el al. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease.. *J Cyst Fibros* 2011;(10)Suppl 2 S29-S36
107. Kobelska-Dubiel N, Klincewicz B, Cichy W. Liver disease en cystic fibrosis. *Prz Gastroenterol.* 2014;9(3):136-41
108. Debray D., Narkewicz MR., Bodewes FAJA., et al. Cystic Fibrosis related Liver Disease: Research Challenges and Future Perspectives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017 Oct;65(4):443-448
109. Colombo C,Ellemunter H.,Houwen R.,et al. Guidelines for the diagnosis and management of DIOS in CF patients. . *J Cyst Fibros* 2011(10) Suppl 2;S24-S28

110. ESPGHAN Cystic Fibrosis Working Group. Defining DIOS and Constipation in Cystic Fibrosis With a Multicentre Study on the Incidence, Characteristics and Treatment of DIOS. *J Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2010; 50 : 38-442
111. Robinson N., DiMango E. Prevalence of Gastroesophageal Reflux in Cystic Fibrosis and Implications for Lung Disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2014 Jul;11(6):964-8.
112. Maisonneuve P, Fitz Simmons SC, Neglia JP, Campbell PW 3rd, . Cancer risk in nontransplanted and transplanted cystic fibrosis patients: a 10-year study. *J Natl Cancer Inst*. 2003 Mar 5;95(5):381-7
113. Hadjiliadis D., et al Cystic Fibrosis Colorectal Cancer Screening Consensus Recommendations. *Gastroenterology* 2017; 1-10
114. Maisonneuve P., Marshak BC., Knapp EA. Cancer risk in cystic fibrosis. *J Natl Cancer Inst* 2013 ; 105: 122-9.
115. Codner E., Acerini CL., Craig ME., et als. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: What is new in diabetes care?., *Pediatric Diabetes* 2018; S 27:5
116. Moran A., Pillay K., Becker D., et al .ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes* 2018 S27;64
117. Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C., et al -ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes* 2018 27;7:19
118. Antoinette Morana, Kubendran Pillayb . ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents., *Pediatric Diabetes* 2014: 15(Suppl. 20): 65–76
119. Sermet-Gaudelius I., Bianchi Ml., Garabedian M., et al .European cystic fibrosis bone mineralisation Guidelines. *J Cyst Fibros* 2011 ;10: S16-S 26
120. Kiranya E., Bradford A W. Medical and surgical advancements in the management of Cystic Fibrosis Chronic Sinusitis. *Curr otorhinolaryngology Rep* 2017 ;5 (1):24
121. Mainz J., Schien CJ. Sinonasal inhalation of dornase alfa administered by vibrating aerosol to cystic fibrosis patients: A double-blind placebo-controlled cross-over trial. *J Cystic Fibrosis* 2014;13: 461
122. Fundakowski C, Ojo R, Younis R. Rhinosinusitis in the pediatric patient with cystic Fibrosis. *Curr Pediatr Rev*. 2014;10(3):198
123. Mainz JG1, Koitschev A .Pathogenesis and management of nasal polyposis in cystic fibrosis. *Curr Allergy Asthma Rep*..2012 ;12(2):163
124. Smyth AR., Bhatt J., Nevitt S. Once-daily versus multiple-daily dosing with intravenous aminoglycosides for cystic fibrosis.. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Mar 27;

125. Selimoglu E . Aminoglycoside-induced ototoxicity..Curr Pharm Des. 2007;13(1):119
126. Nazareth D., Walshaw M. A review of renal disease in cystic fibrosis. J Cyst Fibro 2013;12: 309– 317
127. Gibney EM., Goldfarb DS.The association of nephrolithiasis with Cystic fibrosis. Am J Kidney Dis 2003 42 1-11
128. Lizana M .Transición al cuidado de la vida adulta, de niños y adolescentes con necesidades especiales de atención en salud: recomendaciones del comité NANEAS de la Sociedad Chilena de Pediatría, ,Rev Chil Pediatr 2011; 82 (3): 238-244
129. Vega-Briceño L., Sanchez I. Transición del niño con fibrosis Quística a la adultez. Neumología pediátrica 2006; I (I): 21-23.
130. Oliveira C., Perez Ruiz J., Perez Frias J. Transición desde las unidades de fibrosis quística pediátricas a unidades de adultos. Arch Bronconeumol 2001;37:448-448.
131. Salcedo A., Neira M.A., Sequeiros A., Giron R. Transición de etapa infantil a etapa adulta en fibrosis quística.. An Esp Pediatría 1996;45:455-458.
132. Weill D. , Benden C., Corris P-, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014--an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation.. J Heart Lung Transplant ; 2015 34(1) 1-15
133. Roger D. Yusen, Leah B. Edwards, Anna Y. Kucheryavaya, Christian Benden, Anne I. Dipchand, Samuel B. Goldfarb, et al The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation:Thirty-second Official Adult Lung and Heart-Lung Transplantation Report—2015; Focus Theme : Early Graft Failure, The Journal of Heart and Lung Transplantation Vol 2015 ;34: 1264-77
134. Parada MT, Sepúlveda C .Trasplante Pulmonar: estado actual; . Rev Med Clin Condes 2015 ; 26(3):367-375:
135. Hirche T.O., Knoop C., Hebestreit H., Hogardt M. Practical Guidelines: Lung Transplantation in Patients with Cystic Fibrosis Pulmonary Medicine 2014, 62 :1342
136. Corris PA Lung transplantation for Cystic Fibrosis and Bronchiectasis. Semin Respir Crit Care Med 2013;34:297-304
137. Hadjiliadis, M. P. Steele, C. Chaparro et al .Survival of lung transplant patients with cystic fibrosis harboring panresistant bacteria other than Burkholderia cepacia, compared with patients harboring sensitive bacteria,” The Journal of Heart and Lung Transplantation,2007; 26: 834–838,
138. Mayer-Hamblett N, Rosenfeld M, Emerson J., et al. .Developing cystic fibrosis lung transplant referral criteria using predictors of 2-year mortality. AmJ Respir Crit Care Med 2002;166 :1550–1555

139. Dellon EP, Helms SW, Hailey CE, et al. Exploring knowledge and perceptions of palliative care to inform integration of palliative care education into cystic fibrosis care. *Ped Pulmonol* 2018 53;9:1218
140. Dellon EP et al. Defining palliative care in cystic fibrosis : A Delphi study.. *J Cystic Fibros* 2018; 17(3) : 416-421
141. Linnemann RW, O'Malley PJ, Friedman D et al. Development and evaluation of a palliative care curriculum for cystic fibrosis healthcare providers *J Cyst Fibros*.2016 ;15: 90-95
142. Robinson WM. Palliative and end-of-life care in cystic fibrosis: what we know and what we need to know. *Curr Opin Pulm Med*. 2009 15(6):621-5.
143. Nobili RM., Duff A.,Ullrich G. Guiding principles on how to manage relevant psychological aspects within a CF team: Interdisciplinary approaches *J Cyst Fibros* 2011(10,) Supplement 2, S1-S198
144. Cunningham, L. M Taussig, Una introducción a la fibrosis quística para los pacientes y sus familias. Cystic Fibrosis Foundation, 2004
145. Schaffer K. Epidemiology of infection and current guidelines for infection prevention in cystic fibrosis patients. *Journal of Hospital Infection* 2015: 89 (4): 309-313.
146. Esther Quintana Gallego - Francisco Javier Dapena Fernández en *Tratado de Fibrosis Quística A*. Feb 2012 Capítulo 39. Salcedo Posadas S. Gartner R.M. Transición de la etapa infantil a la etapa adulta
147. Conway S et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Framework for the Cystic Fibrosis Centre. *J Cyst Fibros* 2014;13: S3–S22
148. Kerem E., Conway S, Elborn S., Heijerman H. Normas asistenciales para pacientes con fibrosis quística” *J Cyst Fibros* 2005; 4: 7-26
149. Frigonal-Ruiz A., Lucendo A. Gastrostomía endoscópica percutánea: una actualización sobre indicación, técnica y cuidados de enfermería. *Enfermería Clínica* 2011; 21:173-178.
150. Rodríguez MJ, Villafañila CJ, Robles J, García AV, Cuidados del paciente con gastrostomía endoscópica percutánea. *Metas de Enfermería* 2009; 12:50-53
151. Kathy Wedlock, Cystic Fibrosis Nurse Specialist, Bristol Royal Hospital for Children, and reviewed by members of the Cystic Fibrosis Nursing Association .The use of ports (totally implantable venous access devices) in cystic fibrosis .August 2015.
152. Asociación Profesionales de Enfermeras de Ontario (RNAO), Guía de Buenas Prácticas De Enfermería “Cuidados y Mantenimiento de los accesos vasculares para reducir las complicaciones” Rev 2008. www.rnao.org

153. Jane L. Burns , Jean-Marc Rolain .Culture-based diagnostic microbiology in cystic fibrosis: Can we simplify the complexity? J Cyst Fibros 2014 ; 13: 1–9