



PERÚ

Ministerio
de SaludViceministerio
de Prestaciones y
Aseguramiento en SaludInstituto Nacional
de Salud del Niño

"Decenio de la Igualdad de Oportunidades para mujeres y hombres"

"Año del Bicentenario del Perú: 200 años de Independencia"

Nº 245 -2021-DG-INSN

RESOLUCION DIRECTORAL

Lima, 14 de Diciembre de 2021

Visto, el expediente con Registro DG-017122-2021, que contiene el Memorando Nº 271-20201-SN/INSN del Servicio de Neumología del Instituto Nacional de Salud del Niño;

CONSIDERANDO:

Que, los numerales II y VI del Título Preliminar de la Ley Nº 26842, Ley General de Salud, establecen que la protección de la salud es de interés público y por tanto es responsabilidad del Estado regularla, vigilarla y promoverla;

Que, los literales c) y d) del Artículo 12º del Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Salud del Niño, aprobado por Resolución Ministerial Nº 083-2010/MINSA, contemplan dentro de sus funciones el implementar las normas, estrategias, metodologías e instrumentos de la calidad para la implementación del Sistema de Gestión de la Calidad, y asesorar en la formulación de normas, guías de atención y procedimientos de atención al paciente;

Que, con Memorando Nº 1494-DIDAMP-INSN-2021, el Jefe del Departamento de Investigación, Docencia y Atención en Medicina remite a la Dirección Ejecutiva de Investigación, Docencia y Atención en Medicina del Niño y del Adolescente, la "Guía Técnica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Fibrosis Quística en Pediatría", enviado para su aprobación;

Que, con Memorando Nº 736-DEIDAEMNA-INSN-2021, la Dirección Ejecutiva de Investigación, Docencia y Atención en Medicina del Niño y del Adolescente, revisa y aprueba la "Guía Técnica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Fibrosis Quística en Pediatría", elaborada por el Servicio de Neumología del INSN, y la remite a la Oficina de Gestión de la Calidad;

Que, con Memorando Nº 1244-2021-DG/INSN, de fecha 30 de noviembre de 2021, la Dirección General aprueba la "Guía Técnica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Fibrosis Quística en Pediatría", elaborada por el Servicio de Neumología del INSN, y autoriza la elaboración de la Resolución Directoral correspondiente;

Con la opinión favorable de la Dirección Ejecutiva de Investigación, Docencia y Atención en Medicina del Niño y del Adolescente, del Departamento de Investigación, Docencia y Atención en Medicina, y la Oficina de Gestión de la Calidad del Instituto Nacional de Salud del Niño, y;

De conformidad con lo dispuesto en la Ley Nº 26842, Ley General de Salud, y el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Salud del Niño, aprobado con Resolución Ministerial Nº 083-2010/MINSA;





PERÚ

Ministerio
de Salud

Viceministerio
de Prestaciones y
Aseguramiento en Salud

Instituto Nacional
de Salud del Niño

"Decenio de la Igualdad de Oportunidades para mujeres y hombres"

"Año del Bicentenario del Perú: 200 años de Independencia"

SE RESUELVE:

Artículo Primero. - Aprobar la "Guía Técnica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Fibrosis Quística en Pediatría", que consta de (59) folios, elaborada por el Servicio de Neumología del Instituto Nacional de Salud del Niño.

Artículo Segundo. - Encargar a la Oficina de Estadística e Informática, la publicación de la "Guía Técnica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Fibrosis Quística en Pediatría", elaborada por el Servicio de Neumología del INSN en la página web Institucional.

Regístrese, Comuníquese y Publíquese.



MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO
Fredy Cesar Osorio Landa
M.C. FREDY CESAR OSORIO LANDA
C.M.P. 20546 - R.N.E. 14480
DIRECTOR GENERAL (e)

FCOL/MERV DISTRIBUCIÓN:

- () DG
- () DA
- () DEIDAEMNA
- () OEI
- () OAJ
- () OGC

www.insn.gob.pe

Av. Brasil 600
Breña, Lima 5, Perú
Tfno. (511) 330-0066



PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional de
Salud del Niño - Breña

GUÍA TÉCNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA FIBROSIS QUÍSTICA EN PEDIATRÍA

Servicio de Neumología del Instituto Nacional de Salud del Niño, Breña

2021

ÍNDICE

I.	FINALIDAD	3
II.	OBJETIVOS	3
III.	ÁMBITO DE APLICACIÓN	3
IV.	NOMBRE Y CÓDIGO CIE10	3
V.	CONSIDERACIONES GENERALES	3
	5.1 DEFINICIÓN	3
	5.2 ETIOLOGÍA	4
	5.3 FISIOPATOLOGÍA	4
	5.4 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS	5
	5.5 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS	5
VI.	CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS	6
	6.1 CUADRO CLÍNICO	6
	6.1.1 SIGNOS Y SÍNTOMAS	6
	6.1.2 INTEGRACIÓN CRONOLÓGICA	8
	6.2 DIAGNÓSTICO	9
	6.2.1 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS	9
	6.2.2 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	9
	6.3 EXÁMENES AUXILIARES	10
	6.3.1 DE LABORATORIO	10
	6.3.2 DE IMÁGENES	12
	6.3.3 EXÁMENES COMPLEMENTARIOS	13
	6.4 MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA	16
	6.4.1 MEDIDAS GENERALES Y PREVENTIVAS	16
	6.4.2 TERAPÉUTICA Y EFECTOS ADVERSOS	18
	6.4.3 CRITERIOS DE HOSPITALIZACIÓN Y SIGNOS DE ALARMA	39
	6.4.4 CRITERIOS DE ALTA	39
	6.4.5 PREVENCIÓN	39
	6.4.6 PRONÓSTICO	40
	6.5 COMPLICACIONES	40
	6.6 CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRA REFERENCIA	42
VII.	ANEXOS	43
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	54

I. FINALIDAD

Contribuir con el adecuado diagnóstico precoz y manejo adecuado del paciente con Fibrosis Quística en pediatría, y de esta manera reducir su morbilidad asociada, optimizando la atención del paciente con fibrosis quística, basado en el acto médico, la mejor evidencia clínica disponible, valorando los riesgos y beneficios de las diferentes opciones diagnósticas y terapéuticas.

II. OBJETIVOS

- Establecer los criterios técnicos para el diagnóstico y tratamiento adecuado de la Fibrosis Quística en el paciente pediátrico en el Instituto Nacional de Salud del Niño en Lima - Perú.
- Realizar el diagnóstico precoz de pacientes con fibrosis quística en pacientes con cuadro clínico sugerente o antecedentes familiares de fibrosis quística.
- Ofrecer recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible para promover la prevención, el diagnóstico precoz y la realización de acciones clínico terapéuticas en el niño con fibrosis quística, mejorando la sobrevida y calidad de vida en el Instituto Nacional de Salud del Niño en Lima – Perú.
- Estandarizar los criterios de solicitud de exámenes auxiliares y tratamientos de primera línea en el paciente pediátrico con Fibrosis Quística.
- Optimizar el empleo de recursos y la calidad de atención del paciente con Fibrosis Quística en el paciente pediátrico.
- Fomentar la investigación científica en FQ (epidemiología, clínica, sobrevida, estado nutricional, tipo de mutación) de los pacientes pertenecientes de la Unidad del INSN-Breña.

III. ÁMBITO DE APLICACIÓN

La presente Guía Técnica es de aplicación a todos los pacientes con diagnóstico de Fibrosis Quística del Instituto Nacional de Salud del Niño – Breña, para todas las áreas de hospitalización y consulta externa.

IV. NOMBRE Y CÓDIGO CIE 10

E84.0 Fibrosis Quística con manifestaciones pulmonares
E84.1 Fibrosis Quística con manifestaciones intestinales
E84.8 Fibrosis Quística con otras manifestaciones
E84.9 Fibrosis Quística, sin otra especificación

V. CONSIDERACIONES GENERALES

5.1 DEFINICIÓN

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad autosómica recesiva causada por mutaciones en el gen que codifica para la proteína CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), que regula los canales de cloro en la membrana apical de las células epiteliales, ubicado en el brazo largo del cromosoma 7¹.

A la fecha se han descrito más de 1.500 mutaciones que la determinan, siendo la más común la llamada mutación $\Delta F508$ ². El defecto de la proteína provoca un trastorno del transporte de cloro y sodio por las células de los epitelios, generándose un gran espesamiento de las secreciones, que determina daños en los epitelios secretorios, siendo los principales órganos afectados el pulmón, páncreas, hígado, la piel, el aparato reproductor masculino y otros³. Es la enfermedad hereditaria más frecuente en la raza caucásica con serias consecuencias en la expectativa de vida, siendo el promedio de vida en países del primer mundo alrededor de los 30 – 40 años⁴.

Los síntomas están presentes desde la infancia, pero la variabilidad clínica demora el diagnóstico incluso hasta la edad adulta. Cuanto más tardío es el diagnóstico, más se posterga la iniciación del tratamiento apropiado, que se asocia a un incremento en la morbilidad y mortalidad⁵. En los últimos años se ha observado, a nivel mundial, un importante aumento en la media de la edad de sobrevida, como resultado del diagnóstico precoz, el conocimiento de los mecanismos de la enfermedad, el tratamiento adecuado basado en la fisiopatología, la formación de equipos interdisciplinarios integrados por: neumólogos, kinesiólogos, nutricionistas, gastroenterólogos, enfermeras, bioquímicos, trabajadores sociales, psicoterapeutas y genetistas, los cuidados en centros de FQ, y las medidas de control de infección⁶.

En nuestro país se desconoce la edad exacta de sobrevida, pero un número creciente de pacientes adolescentes y mayores de 18 años, hacen necesaria la vinculación de los equipos pediátricos y de adultos para llevar a cabo la transición y transferencia de los pacientes. Los equipos de FQ deben elaborar un informe periódico destinado al pediatra o médico de cabecera con los resultados de la evaluación del aparato respiratorio y el estado nutricional, así como de las conductas terapéuticas indicadas⁷.

5.2 ETIOLOGÍA

Esta enfermedad está causada por la mutación del gen que codifica la proteína CFTR. El gen, situado en el cromosoma 7, se aisló en 1989⁸. En este gen se han descrito más de 1.500 mutaciones asociadas a la enfermedad. La mutación más frecuente, la $\Delta F508$, se produce por la pérdida del aminoácido fenilalanina en la posición 508⁹. Esta mutación representa el 70% de las mutaciones en europeos de origen caucásico. En América Latina la frecuencia de esta mutación también varía drásticamente; en Argentina se acerca al 60%, mientras que en Venezuela y Chile es del 29% y en Colombia del 48%. Un estudio colaborativo entre México, Venezuela y Colombia encontró que la principal mutación era también la Phe508del, pero con menores frecuencias que oscilaron entre el 29.63% y el 47.7 %¹⁰.

La naturaleza de las mutaciones se correlaciona con la gravedad de la alteración pancreática y el grado de anormalidad del cloro en el sudor. La relación entre el genotipo y el fenotipo pulmonar es menos patente probablemente debido a las modificaciones genéticas y a factores ambientales¹¹.

5.3 FISIOPATOLOGIA (Anexo 01)

La proteína CFTR es una glucoproteína transportadora de membrana dependiente del AMPc, responsable de una de las vías de transporte de iones cloro en las células epiteliales, que también puede controlar la función de otras proteínas de membrana como los canales auxiliares de cloro y los canales de sodio¹². Esta proteína se localiza en la membrana apical de muchos tipos de células epiteliales: células epiteliales de las vías aéreas, glándulas submucosas del tracto gastrointestinal,

hígado, vesícula biliar y páncreas. La alteración de la proteína CFTR impide que pueda realizar su acción de transporte y el resultado final de todas las mutaciones detectadas que alteran la función de CFTR es el mismo: la imposibilidad de transportar cloruro. Esto explica la historia natural de la enfermedad en las glándulas sudoríparas, aparato respiratorio, páncreas, aparato genital masculino y sistema hepatobiliar¹³.

La disfunción del canal de cloro en el epitelio respiratorio determina una alteración en las secreciones bronquiales, con aumento de su viscosidad y alteración de la depuración mucociliar. La infección endobronquial con microorganismos característicos, especialmente *Pseudomonas aeruginosa*, induce un proceso inflamatorio persistente y no controlado; se desencadena un círculo vicioso que conduce a la tríada característica de la enfermedad: obstrucción bronquial-inflamación-infección, que librada a su evolución natural conduce a daño pulmonar irreversible, con bronquiectasias, insuficiencia respiratoria y muerte¹⁴. (Anexo 01)

5.4 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

La FQ es una enfermedad de distribución mundial, sin diferencias en la distribución por sexo, cuya incidencia, tasa de portadores y tipo de mutación predominante varía según la población y grupo étnico analizado. La incidencia en la población caucásica es de 1 por 2.500 nacidos vivos, mayor que la reportada en poblaciones negroides o asiáticas que oscila entre 1/15000 y 1/32.000¹⁵.

Los estudios de incidencia en Latinoamérica muestran amplias variaciones: 1 en 9.000 para México, 1 en 3.862 para Cuba, 1 en 6.500 para Argentina, 1 en 6.900 para Brasil, 1 en 9.600 para Uruguay y 1 en 4.000 a 1 en 8.000 para Chile. La amplia variación en las tasas de incidencia son el resultado de la gran migración y por lo tanto de la mezcla racial en los últimos 500 años de historia. En Perú, reportes no publicados de las mutaciones en aproximadamente 30 niños con FQ, mostro una prevalencia de aproximadamente 10% de mutación del gen *Delf508*¹⁶. En nuestro país actualmente no se cuenta con estudios de prevalencia sobre esta enfermedad debido al diagnóstico tardío y de no contar con un sistema efectivo de Tamizaje Neonatal a nivel Nacional.

5.5 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

5.5.1 Medio Ambiente

La contaminación ambiental y el hacinamiento contribuyen al aumento de las exacerbaciones respiratorias en niños con fibrosis quística, éstas se ven empeoradas con el advenimiento de cepas de bacterias multirresistentes tales como *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*, patógenos comunes en estos pacientes. Las visitas frecuentes a centros hospitalarios, así como el contacto cercano (menos de 2 metros) con otros pacientes con fibrosis quística, favorecen la trasmisión e intercambio de cepas de gérmenes lo que empeoraría la morbilidad¹⁷. Nuestra Institución aún no cuenta con instalaciones físicas ideales para la adecuada atención de pacientes con FQ, por lo que se sugiere la implementación de ambientes diferenciados para este tipo de pacientes.

5.5.2 Estilo de Vida

La mayoría de nuestros pacientes con diagnóstico de fibrosis quística en Perú, provienen de estratos socioeconómicos bajos, lo que afecta

directamente a su estado nutricional. La insuficiencia pancreática y la afectación pulmonar crónica son situaciones que requieren de un incremento de las calorías y las proteínas en la dieta; por lo que, estos niños deberían recibir además de las enzimas pancreáticas (en caso de insuficiencia), un aporte extra de calorías y proteínas en la dieta, además de vitaminas liposolubles para garantizar una adecuada nutrición, así como de la suplementación de dispositivos para la Terapia Respiratoria (equipos de nebulización, equipos de fisioterapia respiratoria asistida).

5.5.3 Factores Hereditarios

La Fibrosis Quística, al ser una enfermedad de transmisión hereditaria autosómico recesiva, debe investigarse y sospecharse más a fondo en aquellos pacientes con antecedentes de familiares o hermanos con fibrosis quística, historia de pérdidas o abortos en la madre o hermanos fallecidos por causar respiratorias y/o digestivas¹⁸, y de un adecuado consejo genético.

VI. CONDISERACIONES ESPECÍFICAS

La Fibrosis Quística, dada su naturaleza genética de afectación de la proteína CFTR, es de compromiso multisistémico, siendo el sistema respiratorio y digestivo los más seriamente afectados. El cuadro clínico y la sospecha diagnóstica va a depender del tipo de mutación del gen, así como de la edad del paciente. En nuestro país, aún el tamizaje neonatal en prueba de talón con el dosaje de Tripsinógeno Inmunorreactivo (TIR/TIR), no está institucionalizado para cubrir el 100% de nuestra población, y de esta forma realizar el diagnóstico de FQ desde el nacimiento. Ello nos obliga a tener conocimiento de cómo es la historia clínica de un niño con FQ para realizar test de sudor y obtener un diagnóstico precoz¹⁹.

6.1 Cuadro Clínico

Las características específicas del cuadro clínico dependen, además del genotipo, del tiempo de evolución. Existe una gran variación en relación con la edad de inicio y el ritmo individual de progresión de la enfermedad. Ésta suele manifestarse en los primeros meses de vida con problemas respiratorios asociados a manifestaciones digestivas como diarrea crónica y retraso del desarrollo²⁰.

A lo largo de la vida aparecen otros signos y síntomas que configuran la historia natural de la enfermedad. Casi todos los pacientes exhiben enfermedad sino pulmonar crónica y el 85-90 % tiene insuficiencia pancreática exocrina. Sin embargo, existe 5-10 % de los pacientes en los que el diagnóstico es difícil de establecer²¹.

6.1.1. Signos y Síntomas

Se pueden apreciar en:

Tabla 01. Características fenotípicas indicativas de fibrosis quística.
Tabla 02. Manifestaciones Fenotípicas más comunes según Edad.

Tabla 01: Características fenotípicas indicativas de fibrosis quística

ENFERMEDAD SINOPULMONAR CRÓNICA: manifestada por

1. Colonización o infección persistente por gérmenes encontrados habitualmente en pacientes con fibrosis quística: - Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae - Pseudomonas aeruginosa y Burkholderia cepacia
2. Tos y producción crónica de esputo purulento
3. Alteraciones persistentes en la radiografía de tórax (bronquiectasias, atelectasias, infiltrados, hiperinsuflación)
4. Obstrucción de las vías aéreas manifestada por sibilancias y atrapamiento aéreo
5. Poliposis nasal o alteraciones de los senos paranasales en radiografía convencional o tomografía computadorizada
6. Acropaquias (hipocratismo digital)

ALTERACIONES GASTROINTESTINALES Y NUTRICIONALES:

1. Intestinal: íleo meconial, síndrome de obstrucción intestinal distal, prolapso rectal
2. Pancreática: insuficiencia pancreática, pancreatitis recurrente
3. Malnutrición Calórica Proteica.
4. Talla baja.

SINDROMES DE PÉRDIDA DE SAL

1. Depleción aguda de sal
2. Alcalosis metabólica crónica
3. Hiponatremia hipoclorémica

ALTERACIONES UROGENITALES EN EL VARÓN QUE ORIGINAN AZOOSPERMIA OBSTRUCTIVA

Fuente: Modification por Rosenstein B. Foundation CF. Patient Registry, 2005 Annual Report. Bethesda, Maryland: Cystic Fibrosis Foundation; 2006.

En 1995, la Organización Mundial de la Salud (O.M.S) publicó criterios de sospecha diagnóstica de FQ a distintas edades (Tabla 2), los cuales deben ser tenidos en cuenta para decidir a qué pacientes solicitar el Test del sudor²².

Tabla 02. MANIFESTACIONES FENOTÍPICAS MÁS COMUNES SEGÚN EDAD.

RECIEN NACIDO	MENORES DE 2 AÑOS	NIÑOS	ADOLESCENTES Y ADULTOS
✓ Íleo meconial ✓ Ictericia prolongada. ✓ Tos ✓ Taquipnea persistente. ✓ Escasa ganancia ponderal	✓ Fallo de medro ✓ Esteatorrea ✓ Infección respiratoria recurrente. ✓ Bronquiolitis ✓ Atelectasia ✓ Edema ✓ Hipoproteinemia. ✓ Prolapso rectal ✓ Síndrome de pérdida de sal.	✓ Síndrome de malabsorción. ✓ Fallo de medro. ✓ Tos crónica. ✓ Infección respiratoria recurrente. ✓ Bronquiectasias. ✓ Cultivo de secreción traqueal positivo para Staphylococcus aureus o Pseudomona. ✓ Pólipos nasales. ✓ Diagnóstico de FQ familiar.	✓ Pólipos nasales. ✓ Sinusitis crónica. ✓ Bronquitis crónica / bronquiectasias. ✓ Hipocratismo digital. ✓ Azoospermia. ✓ Cirrosis biliar. ✓ Diabetes. ✓ Litiasis vesicular

Modificado de Cystic Fibrosis Adult Care: Consensus Conference Report. Chest 2004; 125:1-39.

6.1.2 INTERACCIÓN CRONOLÓGICA

La aparición de síntomas en FQ va a depender del tipo de mutación existente en la proteína CFTR y el grado de expresividad de esta. La mayoría de pacientes cursa con insuficiencia pancreática, por lo que la aparición de síntomas digestivos tales como pobre ganancia ponderal y/o diarrea crónica son los primeros en aparecer²³.

Los síntomas respiratorios suelen aparecer en los primeros meses de vida con cuadros bronco obstructivos y neumonías recurrentes, resultado de la impactación de tapones de moco espesos que fácilmente pueden sobre infectarse por gérmenes tales como Neumococo, Haemophilus influenza y Moraxella catarralis en los primeros años; para luego pasar a gérmenes propios de la enfermedad respiratoria tales como Pseudomonas Aeruginosa y Estafilococo Aureus. El hallazgo de Pseudomonas Aeruginosa en los cultivos requiere, en forma absoluta, descartar FQ. La infección crónica de la vía aérea en FQ es la causa más frecuente de bronquiectasias y pérdida de la función pulmonar que, junto a la malnutrición, elevan la tasa de morbilidad y generan pobre calidad de vida²⁴.

Sin tratamiento, el daño pulmonar crónico con destrucción de la arquitectura broncopulmonar y la infección por gérmenes colonizantes, conllevan a la insuficiencia respiratoria y muerte en la primera década de la vida. El tratamiento instaurado en FQ, ayuda a elevar la tasa de supervivencia y calidad de vida en la mayoría de pacientes, y es curativa en algunos casos²⁵.

CLASIFICACIÓN DEL GRADO DE AFECTACIÓN

Los puntajes clínicos permiten cuantificar individualmente la severidad de la enfermedad, así como establecer su pronóstico, pero no determinan el manejo de cada paciente. Existen varios sistemas de puntuación siendo los de Shwachman-Kulczicky (Anexo 02) y Brasfield (Anexo 03), los aceptados universalmente para la categorización del grado de afectación²⁶.

Si los puntajes de Shwachman-Kulczicky y Brasfield no establecen el mismo grado de severidad, se debe considerar el más grave. Además, si el puntaje establece un grado de severidad como leve, pero el paciente tiene insuficiencia pancreática, debe ser catalogado inmediatamente como moderado. Finalmente, los pacientes infectados crónicamente con P. Aeruginosa deben ser clasificados en un grado superior de severidad al que les asignó el puntaje inicialmente²⁷.

CLASIFICACIÓN DEL GRADO DE AFECTACIÓN

Se propone la siguiente clasificación del grado de afectación que además de parámetros clínicos y radiológicos, incluye estudios de función pulmonar y oximetría de pulso.

Tabla 03. Clasificación del grado de afectación				
Grado de afectación	Clínica o puntaje Shwachman	Radiología de tórax o puntaje de Brasfield	Oximetría de pulso	Estudio funcional respiratorio
Leve	75 – 100	20 – 25	≥ 94%	CVF > 80%
Moderado	41 – 74	10 – 19	90 – 93%	VEF1 > 70%
Grave	≤ 40	≤ 9	≤ 89	CVF 60-79%
				VEF1 40-69%
				CVF < 59%
				VEF1 < 39%

Fuente: Adaptado de Arch Argent Pediatr 2008;106(5):1-52. CVF: Capacidad Vital Forzada VEF1: Volumen de espiración en el primer segundo

6.2 DIAGNÓSTICO

Este es uno de los aspectos más relevantes en el manejo de la enfermedad. En el Perú, hay dos aspectos importantes que son necesarios mejorar: el sub diagnóstico y el diagnóstico tardío. Ambos determinan un inicio no oportuno del tratamiento, incrementándose la gravedad del daño, especialmente pulmonar y nutricional, dado que se ha demostrado que la intervención precoz mejora el pronóstico. Por lo anterior, es fundamental realizar el diagnóstico en la forma más precoz posible²⁸.

6.2.1 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

El diagnóstico de la enfermedad se basa en criterios clínicos y estudios de laboratorio. Se sospecha FQ cuando existe una o más de las siguientes características fenotípicas:

- ❖ Enfermedad sinopulmonar crónica.
- ❖ Anormalidades gastrointestinales o nutricionales. • Síndrome de pérdida de sal.
- ❖ Azoospermia.
- ❖ Hermano/a con FQ.
- ❖ Tamizaje neonatal positivo.
- ❖ Se confirma la patología con:
 - ✓ Resultado positivo de la prueba del sudor en al menos 2 ocasiones.
 - ✓ Presencia de 2 mutaciones del CFTR causantes de FQ,
 - ✓ Demostración de diferencia de potencial nasal transepitelial anormal²⁹.

6.2.2 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Otras causas que pueden simular FQ son:

- Discinesia Ciliar Primaria
- Bronquiolitis Obliterante post infecciosa
- Inmunodeficiencias primarias
- Enfermedad bronco aspirativa crónica por ERGE y/o trastorno de deglución
- Bronquitis Bacteriana Persistente
- Cardiopatía Congénita
- Tuberculosis
- Enfermedades de depósito lisosomal

6.3 EXAMENES AUXILIARES

6.3.1 DE PATOLOGÍA CLÍNICA

Test de Sudor

Es un análisis para determinar la concentración electrolítica del sudor mediante la estimulación del sudor con pilocarpina. Es fundamental para la comprobación del diagnóstico. Entre estas pruebas están las que se usan para tamización y la técnica confirmatoria³⁰. El test del sudor consta de 3 fases: estimulación del sudor, recolección de la muestra y análisis de la misma³¹.

1. Estimulación del sudor: Se lava el antebrazo con agua destilada y alcohol. Se colocan 2 electrodos, con un reactivo de pilocarpina, en el brazo del niño, que aplican una corriente de 1,5mA durante 5min, controlada de manera automática. Al final de la estimulación, se quitan los electrodos, se lava de nuevo la piel con agua destilada y se seca. La zona de la piel donde se realiza debe estar sana, sin procesos inflamatorios y/o infecciosos³¹.
2. Recolección de la muestra: Siendo a única prueba de sudor aceptable para la confirmación del diagnóstico es el test cuantitativo de iontoforesis con pilocarpina (QPIT), la recogida de la muestra mediante uno de los dos únicos procedimientos validados (papel de filtro o gasa prepesados, según la descripción original de Gibson y Cooke) o el método Coil de Macroduct, que utiliza un disco cóncavo y tubo espiral de plástico para la recolección del sudor³¹. La muestra mínima de sudor debe de ser de 75mg con el método clásico o 15µl con Macroduct. El periodo de recolección no debe superar los 30min. No se debe prolongar el tiempo de recogida para aumentar el volumen de sudor, porque se asocia al aumento de falsos negativos, por proceder de glándulas estimuladas subóptimamente³¹.
3. Análisis de la muestra. La muestra se debe analizar en un laboratorio, determinándose la concentración de cloro mediante un clorímetro³¹.

En nuestra Institución se dejó de realizar el Test del Sudor lo que ha disminuido el número de diagnóstico³¹.

Los métodos de tamización miden de manera indirecta la concentración de cloro en el sudor, por medio de la medición de la conductividad del sudor o de la osmolaridad del sudor.

Tabla No 04: Valores de Referencia del Test de Sudor según la técnica de Gibson y Cooke		
Valores	Resultado	Conducta
Cloro > 60mEq/L	POSITIVO	Debe repetirse para certificar el diagnóstico
Cloro 30 - 60 mEq/L	LIMÍTROFE	Repetir Test: En caso de duda, frente a una alta sospecha clínica, debe derivarse al especialista
		Si se dispone de estudio genético, está indicado hacerlo
Cloro < 30mEq/L	NEGATIVO	En términos generales descarta el diagnóstico. Ante fuerte sospecha clínica, derivar al especialista

*Nota: En lactantes valores sobre 40 son sospechosos y debe repetirse con técnica de Gibson y Cook.
De: Grupo Técnico Programa Nacional de Fibrosis Quística, Chile 2017.*

Se debe derivar para practicar Test de sudor a los niños con al menos uno de los siguientes antecedentes:

TABLA No 05: CRITERIOS DE DERIVACIÓN PARA REALIZACIÓN DE TEST DE SUDOR
1. Neumonía a repetición (2 o más) 2. SOB refractario a tratamiento o persistente 3. Tos crónica de causa no precisada 4. Diarrea crónica, esteatorrea 5. Desnutrición crónica 6. Edema e hipoproteïnemia en el lactante 7. Íleo meconial 8. Prolapso rectal 9. Ictericia neonatal prolongada 10. Obstrucción intestinal distal 11. Hepatomegalia y/o enfermedad hepática inexplicadas 12. Hermano con diagnóstico de FQ 13. Hermano fallecido por causa respiratoria 14. Tamizaje neonatal positivo 15. Trastorno hidroelectrolítico: Hiponatremia Hipoclorémica no explicada por otra causa estudiada
Otros hallazgos que sugieren FQ ❖ Imágenes radiológicas intersticiales o retículo-nodulares persistentes o crónicas ❖ Bronquiectasias ❖ Hipocratismo digital ❖ Presencia de Pseudomonas Aeruginosa o Staphylococcus aureus en esputo, a cualquier edad.

Fuente: Programa Nacional de Fibrosis Quística Orientaciones Técnicas Programáticas para Diagnóstico y Tratamiento 2012.

Causas de falsos positivos en el Test de Sudor

Tabla No 06: ENFERMEDADES QUE SE PUEDEN ASOCIAR CON ELECTROLITOS ELEVADOS EN SUDOR	
• Pseudohipoaldosteronismo congénito* • Insuficiencia suprarrenal no tratada • Hipotiroidismo no tratado* • Síndrome de Klinefelter • Mucopolisacaridosis de tipo I • Diabetes insípida nefrogénica • Glucogenosis de tipo I • Déficit de glucosa-6 fosfato deshidrogenasa • Fucosidosis	• Colestasis familiar (enfermedad de Byler) • Síndrome de Mauriac • Malnutrición proteico-calórica* • Síndrome nefrótico • Infusión de prostaglandina E1 a largo plazo • Displasia ectodérmica • Dermatitis atópica • Disautonomía familiar

*La prueba del sudor se normaliza cuando se resuelve la enfermedad de base. GPC Fibrosis Quística, Colombia 2014.

6.3.2 DE IMÁGENES

Radiografía de tórax

En los niños más pequeños o en las formas más leves de la enfermedad la Radiografía de Tórax puede ser normal, no obstante, se recomienda realizarla al momento del diagnóstico. Posteriormente, y de forma progresiva, pueden ir apareciendo signos de atrapamiento aéreo, imágenes de consolidación (neumonía, atelectasia), bronquiectasias, lesiones quísticas y finalmente imágenes de fibrosis pulmonar. Es aconsejable emplear un sistema de puntuación para evaluar las alteraciones radiológicas. Los más utilizados son el de Crispin-Norman, el Brasfield (Anexo 03) y el Northern CFS score que solo precisa la proyección antero posterior³².

Tomografía computada de tórax

Los cambios tomográficos en la TAC de alta resolución se correlacionan estrechamente con el puntaje clínico y de la función pulmonar. Son precoces e incluso aparecen antes de los cambios espirométricos, por lo que son de gran importancia pronóstica y para la evaluación del grado de avance del daño pulmonar. Pone de manifiesto cambios radiológicos más precozmente que la radiografía de tórax, y además identifica con mayor precisión áreas de afección focal y es capaz de detectar bronquiectasias en ramificaciones bronquiales más finas³³.

Por último, los cortes en espiración permiten identificar zonas de atrapamiento aéreo focal que indican afección de la pequeña vía aérea. También existen varios sistemas de puntuación (Nathanson, Santamaría, Brody, Helbich, Robinson), de los que quizá el de Bhalla (Anexo 04), es con el que se obtiene la mejor correlación con la función pulmonar, especialmente en menores de 12 años. La TAC debe ser realizada para la evaluación inicial después del diagnóstico, y luego una vez por año³⁴.

Tomografía computada cavidades paranasales

Después de los 5 años, solicitar anualmente en los fenotipos severos y cada 2 años si no hay falla pancreática. Se debe buscar signos de sinusitis crónica³⁵.

6.3.3 EXAMENES ESPECIALIZADOS COMPLEMENTARIOS

Diagnóstico Molecular

La FQ tiene un patrón autosómico recesivo de transmisión, esto significa que los padres de un niño afectado, son portadores sanos de la enfermedad. La caracterización del gen CFTR en 1989, abrió la posibilidad del diagnóstico molecular al paciente y su entorno familiar, propiciando la detección de portadores, el diagnóstico prenatal y en los últimos años, el diagnóstico preimplantacional³⁶.

En nuestro medio como se desconoce la prevalencia de las principales mutaciones y ante la ausencia de un Panel Genético que nos pueda representar, se sugiere utilizar la Secuencia Genética completa del gen CFTR.

Gracias al apoyo de la Asociación de Padres con hijos con Fibrosis Quística (ONG FIQUI PERU) se está realizando la Secuenciación completa del gen CFTR en el extranjero.

El análisis genético pone en evidencia la alta heterogeneidad molecular y su variable expresión fenotípica, dependiente, no sólo del gen CFTR, sino también de su interacción con otros factores genéticos y ambientales. En la mayoría de los casos se ha podido ver que el defecto es debido a la ausencia de un aminoácido denominado fenilalanina, en la posición 508 (mutación delta F508). Esta alteración o defecto, ha sido encontrado en el 75% de los cromosomas FQ a nivel mundial, pero se han descrito más de 1500 mutaciones posibles que varían ampliamente según el origen étnico y la localización geográfica de cada población (Gráfico No 01)³⁷.

La detección de dos alelos mutados (una mutación en cada copia del gen CFTR) constituye un diagnóstico de certeza, mientras que la no detección de mutaciones no excluye la patología. Desde un punto de vista funcional, las mutaciones se agrupan en seis clases I - VI. La mayoría de ellas conduce a la pérdida completa de la función del canal, ya sea porque afectan la biosíntesis de la proteína (clase I), su maduración (clase II) o su función (mutaciones de clase III). En el caso de las mutaciones de clases IV y V, en cambio, se producen proteínas que tienen una cierta actividad residual. La contribución de estas diferentes variantes alélicas del gen CFTR a la variabilidad clínica o al grado de afectación ha sido evaluada mediante estudios de correlación genotipo-fenotipo. En general, las mutaciones de clases I, II y III están asociadas a una expresión grave de la enfermedad, que incluye la insuficiencia pancreática. Algunas mutaciones de clase III y las de clase IV se asocian a formas de la enfermedad con suficiencia pancreática y las de clase V a manifestaciones leves o, incluso mono sintomáticas (formas no clásicas), entre las que se encuentra la ausencia congénita de conductos deferentes³⁸.

GRÁFICO	No	01:	Clases	de	Mutación	CFTR
Normal	I	II	III	IV	V	VI
Defecto CFTR	Proteína CFTR no funcionante	Defecto de traslado de CFTR	Regulación defectuosa de canal	Conductancia disminuida de canal	Reducción de síntesis de CFTR	Disminución de estabilidad de CFTR
Tipo de mutación	Codón de término prematuro, cambio de marco de lectura, cambio en sitio de empalme	Cambio de sentido, delección AA	Cambio de sentido, cambio AA	Cambio de sentido, cambio AA	Defecto de empalme, cambio de sentido	Cambio de sentido, cambio AA
Mutación específica ejemplos:	Gly542X Trp1282X Arg553X 621+1G→T	Phe508del Asn1303Lys Ile507del Arg560Thr	Gly551Asp Gly178Arg Gly551Ser Ser549Asn	Arg117His Arg347Pro Arg117Cys Arg334Trp	3849+10kbc→T 2789+5G→A 3120+1G→A 5T	4326delTC Gln1412X 4279insA

Modificado de Elborn JS. Cystic fibrosis. Lancet. 2016 Nov 19;388(10059): 2519-2531

El creciente conocimiento de la etiología y la patogenia de la enfermedad a nivel molecular motivó el desarrollo de nuevas estrategias fármaco-terapéuticas orientados a corregir la disfunción del gen, por lo que la genotipificación de los pacientes FQ adquiere mucha importancia para la aplicación de tratamientos específicos de acuerdo a la clase de mutación (terapia alelo-específica/ Moduladores del CFTR: Correctores y Potenciadores). Por tanto, es importante en el diagnóstico y tratamiento del estudio de las mutaciones asociadas en fibrosis quística³⁹ (Tabla No 07).

Tabla No 07: Situaciones para solicitar estudio molecular

- Confirmación del diagnóstico en casos dudosos (valores de cloro en sudor intermedios o límites).
- Diagnóstico en recién nacidos con patología sugestiva de FQ.
- Diagnóstico pre-sintomático en recién nacidos y lactantes con sospecha de FQ por antecedentes familiares
 - * Diagnóstico en recién nacidos por una pesquisa neonatal positiva.
 - * Definición genotípica de personas afectadas por la FQ.
 - * Detección de portadores asintomáticos, con antecedentes familiares
- Diagnóstico de formas con presentación atípica.
- Diagnóstico prenatal en biopsia de vellosidades coriónicas o amniocentesis.
- Diagnóstico preimplantatorio.

Fuente: GPC Fibrosis Quística Paraguay. 2009

TAMIZAJE NEONATAL

Es la única manera de diagnosticar el inicio de la enfermedad en un paciente aparentemente sano, sin embargo, existe un compromiso inflamatorio respiratorio que puede ocurrir muy temprano en la vida, desde recién nacido, aunque el paciente no tenga síntomas. El tamizaje ha demostrado beneficio nutricional al poder realizarse una intervención precoz (antes de los 2 meses de vida). También permite la investigación y reconocimiento precoz de infección por *P. aeruginosa* dado que la

presencia de esta bacteria es un marcador de sobrevida, por lo que el tratamiento y erradicación temprana son fundamentales⁴⁰.

¿Cuántos tipos de Tamizaje Neonatal existen?

Dependiendo de la variabilidad genética de la población y de su capacidad económica, se han diseñado diversos programas de cribado neonatal. Los protocolos de tamizaje en distintos países son diversos, utilizando TIR/TIR (tripsinógeno inmunorreactivo) en 2 muestras de sangre del recién nacido, una muestra TIR/PAP (proteína asociada a Pancreatitis) o TIR/ADN⁴¹.

En todos los casos, se parte de la determinación de TIR en la muestra de sangre obtenida, por punción del talón del recién nacido, entre el 3er y 5to día de vida. Si esta primera determinación de TIR resulta normal, el resultado es negativo; en caso contrario, se sigue con alguno de estos protocolos:

- Tripsina Inmunorreactiva/Tripsina Inmunorreactiva (TIR/TIR): Se realiza una segunda determinación de TIR antes de los 29 días de vida. Si el resultado está dentro de los límites normales, el Cribado se considera negativo. Si la TIR continúa elevada debe confirmarse la enfermedad con el Test de Cloro en Sudor. Esta estrategia es más barata y no identifica portadores, aunque podrían perderse sujetos que no acudieran a realizarse la segunda muestra. **Esta es la que hay en nuestro país⁴¹.**
- Tripsina Inmunorreactiva/ADN (TIR/ADN): Es la misma muestra de sangre de talón de aquellos niños que hayan presentado una primera TIR elevada, puede hacerse el estudio genético de mutaciones de la FQ. Con esta estrategia, aumentan la sensibilidad y especificidad. Si en el estudio genético se encuentra alguna mutación, el niño es remitido a una Unidad de Referencia. Si el estudio es negativo, se realiza la segunda determinación de TIR, y si continúa elevada, también se remite a la Unidad de Referencia⁴¹.
- Tripsina Inmunorreactiva/Proteína asociada a la Pancreatitis (TIR/PAP): Si la primera determinación del TIR en sangre del recién nacido es positiva, se hace determinación de PAP en la misma muestra. Esta técnica produce más falsos positivos requiriendo aumentar los Test de Cloro en Sudor para confirmar la enfermedad, sin embargo, tiene la ventaja que evita que el paciente tenga que concurrir a tomarse una segunda muestra, con el riesgo de no asistir. Si este segundo test es positivo debe confirmarse la enfermedad con Test del Sudor⁴¹.

Un resultado de Tamizaje positivo no diagnostica Fibrosis Quística, solo permite sospechar la enfermedad, que debe ser confirmada con Test de Cloro en Sudor⁴¹.

¿A quiénes hay que realizar?

Se recomienda el Tamizaje Neonatal para la detección de Fibrosis Quística a todo recién nacido. Es la realización de la prueba de TIR en el periodo neonatal, y en caso de valores sospechosos, se debe realizar una segunda prueba de TIR antes de los 29 días de vida.

Se sugiere la detección precoz de FQ ante la presencia de dos pruebas de TIR sospechosas o una prueba de TIR sospechosa y que no se haya podido repetir la segunda por encontrarse el paciente fuera del periodo neonatal.

¿Cómo se realiza el Tamizaje Neonatal?

Se obtiene una muestra de sangre del talón derecho del recién nacido. Se debe realizar a partir de las 48 horas posterior al nacimiento o en el primer control de Crecimiento y Desarrollo del recién nacido, debiendo ser dentro de la primera semana de vida⁴².

Otros estudios complementarios

Otras evaluaciones clínicas pueden ayudar a hacer el diagnóstico como son:

- ✓ Cultivo del tracto respiratorio para evaluar patógenos relacionados con fibrosis quística (Esputo, hisopado faríngeo, lavado broncoalveolar).
- ✓ Pruebas de función pulmonar (VEF1) El primer parámetro en comprometerse es el flujo espiratorio forzado es el FEF25-75%, que refleja compromiso de vía aérea pequeña. El volumen espiratorio forzada 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 debe realizarse idealmente en cada visita, y en cada una de las exacerbaciones bronquiales⁴³.
- ✓ Evaluación de la función pancreática exocrina (elastasa fecal pancreática), Esteatocrito ácido
- ✓ Recuento de espermatozoides en hombres adultos.
- ✓ Medición del potencial transmembrana en mucosa nasal

6.4 MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA

6.4.1 MEDIDAS GENERALES Y PREVENTIVAS

El manejo de los pacientes con Fibrosis Quística, es preciso que sea realizado en centros especializados con atención y manejo multidisciplinarios (Unidades de Fibrosis Quística). Desde el punto de vista respiratorio las bases son la limpieza mecánica de las secreciones purulentas del tracto respiratorio y el tratamiento antibiótico enérgico de las infecciones pulmonares con otras terapéuticas adyuvantes, siendo el trasplante pulmonar la última opción en los pacientes que tienen una enfermedad pulmonar incompatible con su supervivencia a pesar de haber recibido un tratamiento médico intensivo. Desde el punto de vista digestivo general se basa en 3 pilares fundamentales: tratamiento sustitutivo de la IP, tratar la hepatopatía si la hubiera y soporte nutricional⁴³.

La clave de la efectividad de los centros de fibrosis quística, está en el equipo multidisciplinario dado que el compromiso multiorgánico del paciente con esta condición requiere de profesionales especializados en tratamiento de los diferentes aspectos de la enfermedad⁴³.

Un equipo multidisciplinario ideal, está compuesto por los siguientes recursos humanos:

- ✓ Neumólogos pediatra y de adultos.
- ✓ Gastroenterología y hepatología.
- ✓ Enfermera clínica especialista.
- ✓ Fisioterapeuta respiratorio especializado para hospitalización y consulta ambulatoria
- ✓ Nutricionista especializada.
- ✓ Psicólogo clínico.
- ✓ Trabajadora social.
- ✓ Farmaceuta
- ✓ Microbiólogo clínico.

- ✓ Genetista clínico.
- ✓ Secretaria.
- ✓ Coordinador de base de datos⁴⁰.

Además, se recomienda que los pacientes tengan acceso a las siguientes especialidades:

- Endocrinología y diabetes.
- Otorrinolaringólogos, cirujanos cardiorácicos y generales.
- Especialistas en anestesia control del dolor, cuidado intensivo, radiología intervencionista.
- Reumatología, nefrología, obstetricia y ginecología.
- Psiquiatría.

Los centros de fibrosis quística deben tener la infraestructura y los recursos suficientes para la atención de pacientes hospitalizados y ambulatorios así como, las facilidades para que el grupo multidisciplinario pueda ofrecer la mejor calidad de atención⁴⁴. El área hospitalaria debe incluir: aislados, individuales, con conexión de oxígeno y monitor; en ambientes comunes: no se recomienda hospitalizar más de 2 pacientes con fibrosis quística simultáneamente; en el área ambulatoria: se recomienda un ambiente diferenciado de la consulta neumológica convencional y asimismo los pacientes deben ser citados tomando en consideración una microbiología respiratoria similar. En la medida de lo posible, y si es necesario, los pacientes deben ser atendidos el mismo día por las demás especialidades para evitar el riesgo de infecciones cruzadas. En cada visita el paciente deberá utilizar mascarilla quirúrgica durante su atención.

Se recomienda que los centros conformen una red nacional y se afilien a una internacional; así como la elaboración del Registro Nacional de Fibrosis Quística que ayudará a entender el comportamiento de la enfermedad en distintas poblaciones.

Medidas de Prevención

Son importantes, por las mayores probabilidades de complicación de infecciones frecuentes en la infancia⁴⁴:

- * **Inmunizaciones:** Administración de las vacunas del Calendario Nacional, fundamentalmente la cobertura para los agentes relacionados con patología respiratoria (Neumococo, Bordetella pertusis, Haemophilus influenzae de tipo b y sarampión); además, la inmunización anual con vacuna antigripal, tanto al niño como a los convivientes. La mayoría de los expertos recomienda que los niños con FQ reciban la vacuna antineumocócica conjugada o polisacárida. Otras vacunas también deben ser consideradas: Rotavirus, Hepatitis A⁴⁴.
- * **Prevenir infección cruzada** evitando salas de espera y visitas innecesarias al centro y tomar medidas concernientes al aislamiento de los pacientes entre sí en las hospitalizaciones. Se recomienda no hospitalizar más de dos pacientes con Fibrosis Quística en un mismo ambiente, y tienen que estar separados uno del otro por lo menos 2 metros de distancia. Utilizar siempre mascarillas al acudir a controles⁴⁴.
- * **Evitar la concurrencia a guarderías** desde el primer año de vida
- * **Higiene ambiental** en relación a la exposición al humo de tabaco (factor nocivo para la salud de estos pacientes).

- * **Educación** tanto para el paciente como para el entorno familiar.

6.4.2 TERAPEÚTICA

6.4.2.1 Evaluación Clínica Periódica

El objetivo básico es prevenir o controlar la progresión de la enfermedad para evitar o disminuir el daño pulmonar irreversible, marcador principal del pronóstico de esta enfermedad.

En cada visita se deberá realizar interrogatorio y exámenes clínicos (según sea el caso) dirigidos a detectar:

- Cambios mínimos en los síntomas o signos indicadores de:
 - Exacerbación pulmonar.
 - Malabsorción.
 - Déficit nutricional.
- Cambios en el grado de afectación.
- Alteraciones del área psicosocial.
- Grado de cumplimiento del tratamiento (adherencia) ⁴⁴.

La periodicidad sugerida para estos controles es de una vez cada 1 – 2 meses, aunque deberán ser más frecuentes cuando el paciente:

- Curse una exacerbación pulmonar.
- Presente un estado nutricional no acorde a la edad.
- No progrese en peso y talla lo previsto para su edad.
- Presente riesgo psicológico.
- Se halle en condiciones socioeconómicas inadecuadas.
- No se adhiera al tratamiento.

Exacerbaciones Respiratorias:

La exacerbación respiratoria puede definirse como la presencia de cambios en los síntomas o signos con respecto al estado basal del paciente como, por ejemplo, el incremento de la tos y la secreción mucosa, de la frecuencia respiratoria, etc⁴⁴. Tal situación se debe al aumento de la obstrucción, del recuento bacteriano y de los mediadores inflamatorios. Si no se detecta rápidamente y se trata en forma adecuada, el daño pulmonar que determina puede ser irreversible y hacer que el paciente quede en una línea de base funcional inferior a la previa a la exacerbación. La valoración de su gravedad también es imprecisa ya que depende, en gran parte, del grado de afectación pulmonar previa del paciente.

No existen criterios uniformes para definir o juzgar la gravedad de una exacerbación, sin embargo, existen varios factores a considerar cuando se sospeche de una exacerbación respiratoria (Tabla No 08); así como el estado de gravedad de cada una de ellas (Tabla No 09).

Tabla No 08: Criterios a considerar para el diagnóstico de Exacerbación Respiratoria en Fibrosis Quística

Debe plantearse la presencia de exacerbación respiratoria e indicar frotis y cultivo de secreción traqueal ante la presencia de dos o más de los siguientes parámetros:

1. Clínicos
 - Incremento de la tos (frecuencia y duración).
 - Incremento de la frecuencia e intensidad de la tos
 - Aumento de la producción de esputo o cambios de sus características: aumento de cantidad, viscosidad, cambios de color, hemoptisis
 - Aparición o incremento de disnea
 - Disminución o pérdida de la tolerancia al ejercicio
 - Presencia de fiebre ($> 38^{\circ}\text{C}$ durante al menos 4 h en un período de 24 h) en más de una ocasión en la semana previa
 - Pérdida de peso (≥ 1 kg o 5% del peso corporal) con anorexia y disminución de la ingesta
 - Ausentismo escolar (por enfermedad) en la semana previa
 - Nuevos signos patológicos en la exploración pulmonar o empeoramiento de los ya existentes
 - Astenia.
 - Taquicardia en ausencia de fiebre.
 - Aumento de la frecuencia respiratoria.
 - Uso de músculos accesorios (tiraje).
 - Anorexia.
 - Pérdida de peso.
 - Malestar general.
 - Cambios auscultatorios: rales nuevos o en aumento.
 2. Laboratoriales
 - Leucocitosis y aumento de reactantes de fase aguda.
 - Aislamiento de un patógeno no detectado previamente en esputo*
 - Aumento significativo de colonias de un patógeno aislado de forma habitual en esputo
 3. Radiológicos
 - Nuevos infiltrados en la radiografía de tórax
 - Aparición de imágenes de condensación alveolar en la radiografía de tórax*
 - Empeoramiento de los escores radiográficos (Chrispin-Norman, Brasfield)
 4. Función Pulmonar
 - Oximetría de pulso: Disminución de 2 o más puntos en la saturación respecto a los valores anteriores, o menor a 91% respirando aire ambiental
 - Espirometría: Reducción del VEF $>10\%$ en relación a los valores basales del paciente en los últimos 3 meses*
- Empeoramiento del patrón obstructivo pulmonar

Fuente: Claudio Castaños, Silvia Pereyro, Fernando Rentería. Guía de diagnóstico y tratamiento de pacientes con fibrosis quística. Actualización.

La vía de administración antibiótica dependerá de la situación: se utilizará la vía oral si la exacerbación es leve o moderada y la intravenosa cuando es grave, el tratamiento oral ha fracasado, o si la bacteria es resistente a los antibióticos orales⁴⁴.

Es de destacar, que los pacientes con FQ presentan una farmacocinética diferente, especialmente con los aminoglucósidos y los betalactámicos que los individuos normales⁴⁴. El volumen de distribución de estos fármacos por kilo de peso está aumentado, la eliminación por la vía renal es mayor y, como

consecuencia, su vida media está disminuida. Por lo tanto, resulta razonable utilizar dosis más altas y monitorizar las concentraciones alcanzadas en sangre, con el fin de minimizar su riesgo potencial de ototoxicidad y nefrotoxicidad. Los tratamientos por vía intravenosa con el paciente hospitalizado, deben ser indicados hasta lograr el retorno del mismo a su nivel basal en la evaluación clínica y funcional, generalmente durante 14-21 días, pero podrán ser más prolongados en pacientes con afectación grave⁴⁵.

Tabla No 09. Categorización Clínica de las Exacerbaciones Respiratorias.			
Parámetro a Evaluar	LEVE	MODERADA	SEVERA
Cambios en cantidad y calidad de secreciones bronquiales	SI	SI	SI
Semiología pulmonar obstructiva	POSIBLE	SI	SI
Crepitaciones	NO	POSIBLE	SI
Hemoptisis	NO	NO	SI
Insuficiencia respiratoria aguda	NO	NO	SI
Cambios radiológicos (relleno alveolar, impactación mucosa, atelectasias).	NO	SI	SI
Caída del VEF < 10% valor basa	NO	SI	SI
Tratamiento	ORAL	EV AMBULATORIO U HOSPITALIZADO	EV Hospitalizado
OTROS		d/c ABPA	d/c ABPA

Fuente: Guía Clínica: Fibrosis Quística. Programa de prevención de la Fibrosis Quística y del retardo Mental. Ministerio de salud Pública y Bienestar Social. Asunción, Paraguay. 2009

Los pacientes con infección por el complejo B. cepacia, Pseudomonas Aeruginosa o estafilococo multirresistente, 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.

Tratamiento antibiótico de las exacerbaciones pulmonares

Frente a una exacerbación moderada o grave y también en una exacerbación leve sin respuesta favorable dentro de las primeras 48 horas de tratamiento con antibiótico oral, el paciente debe hospitalizarse en aislamiento, tomar cultivo de expectoración para estudio microbiológico. El tratamiento antibiótico de inicio dependerá de los antecedentes de los cultivos previos⁴⁴.

a) **Paciente con cultivos previos negativos:**

Oxacilina 300mg/Kg/día+ Amikacina 30 mg/Kg/día + Ceftazidima 300 mg/Kg/día hasta la llegada del cultivo. Si es positivo, el tratamiento debe adecuarse al microorganismo encontrado y su antibiograma. Si es negativo, completar 2 -3 semanas de tratamiento. Frente a la presencia de *Pseudomonas Aeruginosa* siempre asociar 2 antibióticos⁴⁴.

b) **Paciente con cultivos previos positivos:**

Iniciar según el resultado de su último cultivo:

- ***Estafilococo dorado meticilino sensible:*** Oxacilina 300 mg/Kg/día IV x 21 días. Se puede cambiar a vía oral después de la segunda semana
- ***Estafilococo dorado meticilino resistente:*** Vancomicina 40 - 60 mg/Kg/día IV x 21 días
- ***Pseudomonas aeruginosa:*** Asociar Ceftazidima 300 mg/Kg/día IV + Amikacina 30 mg/Kg/día IV
- ***Pseudomona resistente a Ceftazidima:*** Asociar 2 antibióticos de acuerdo a antibiograma, siendo de preferencia uno de ellos: Colistina 5-8mg /kg / día
- ***Microorganismos habituales*** (Neumococo, Haemophilus sp, Moraxella, Streptococcus pyogenes, etc.): usar tratamiento convencional por 14 días⁴⁴.

c) **Antibióticos de excepción:**

- ***Estafilococo dorado meticilino resistente,*** en alérgicos a Vancomicina: Linezolid 20 mg/Kg/día por vía oral (o IV, si está disponible).
- ***Pseudomonas aeruginosa multirresistente:*** Carbapenem, Colistina.

* En toda exacerbación se debe controlar con cultivos semanales durante el tratamiento.

Tratamiento Antibiótico de Cultivo Positivo con exacerbación leve o sin Exacerbación

1) **Primera infección por Pseudomonas aeruginosa o Estafilococo dorado**

Tratar siempre en forma agresiva para evitar que la infección se haga crónica:

- ***Pseudomona Aeruginosa:*** Tobramicina 300mg/5ml cada 12h o colistina 75mg/5ml cada 12h (para cepas resistentes a Aminoglucósicos) en solución para nebulizar, inhalada por 4 – 8 semanas. Se puede agregar además Ciprofloxacino 40 mg/kg/día oral por 3 -4 semanas. Si no hay mejoría hospitalizar y tratar igual que una exacerbación⁴⁴.
- ***Estafilococo dorado:*** Dicloxacilina 50mg/kg/día por vía oral durante 3 semanas, asociado a cefalosporina antiestafilococica (cefalexina 50mg/kg/día) o clindamicina 30 mg/kg/día oral. Como alternativas se puede usar amoxicilina/clavulánico 80 - 100 mg/kg/día o macrólidos (claritromicina 15 mg/kg/día o azitromicina 12 mg/kg/día). Si es meticilino resistente: hospitalizar y tratar con Vancomicina 40 - 60 mg/kg/día IV por 3 semanas.
- ***Haemophilus influenzae:*** amoxicilina/ácido clavulánico 80 - 100 mg/kg/día por 30 días. Se debe evitar el uso de antibióticos orales de amplio espectro (cefalosporinas) por el mayor riesgo de colonización *P. Aeruginosa* mucoside⁴⁴.

2) **Infección endobronquial crónica**

Se considera infección crónica por cualquier microorganismo cuando más de la mitad de los cultivos sean positivos para ese germen en el último año (últimos 12 meses) y que en ese periodo se hayan realizado al menos 4 cultivos⁴⁶.

El tratamiento tiene como finalidad disminuir la carga bacteriana, y no necesariamente negativizar los cultivos.

Tanto la presencia de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (SAMR) como la de *Pseudomona aeruginosa* en forma crónica producen una mayor pérdida de la función pulmonar y ambas bacterias tienen una ventana de oportunidad para su erradicación⁴⁶.

- ***Pseudomona aeruginosa***: Tobramicina 300mg/5ml cada 12h o Colistina 75mg/5ml cada 12h (para cepas resistentes a Aminoglucósidos) en solución para nebulizar, en ciclos de un mes, seguido de un mes de descanso, en forma permanente (Ciclos ON – OFF). En casos seleccionados (pacientes con enfermedad avanzada o con más de 3 exacerbaciones por año), se hospitalizará de forma programada para tratamiento IV cada 3 o 4 meses, o se administrará ciclos intercalados de dos antibióticos de 28 días cada uno según cultivo (Meropenem + Colistina, Ceftazidima + Tobramicina)

Si es resistente a Tobramicina o Aminoglucósidos, administrar antibióticos nebulizados sensibles según cultivo (Colistina 75mg/5ml cada 12 horas, Ceftazidima 500-1000mg cada 12 horas, Meropenem 500-1000mg cada 12 horas)⁴⁷.

- ***Estafilococo dorado***: Se tratan sólo las exacerbaciones, no la infección crónica.

- ***Stenotrophomonas maltophilia***

No está demostrado que la infección crónica produzca mayor deterioro de la función pulmonar.

- ***Burkholderia cepacia***

Antibiótico inhalado de acuerdo con la sensibilidad (Ceftazidima, Meropenem, Tobramicina, Aztreonam, Fosfomicina-Tobramicina) por 1 año en meses alternos. Se debe evaluar con los cultivos al año⁴⁷.

3) Infección Intermitente

Se define como la presencia de cultivos positivos en menos de la mitad de las muestras mensuales durante los últimos 12 meses.

- ***Pseudomona aeruginosa***: Tratar como la primera infección.

- ***Estafilococo dorado***: Tratar igual que en la primera infección.

4) Gérmenes poco habituales

- ***Gram negativo multirresistente***: Tratar según sensibilidad por vía oral por 3 - 4 semanas. Si el paciente presenta exacerbación, usar vía intravenosa según sensibilidad.

- ***Stenotrophomonas maltophilia***: si es sintomática, la mejor opción es Cotrimoxazol a dosis de 20mg/Kg/día de trimetropin, alternativa cloranfenicol 50 mg/Kg/día o Levofloxacina 15 - 20 mg/Kg/día, por 2-4 semanas. Los estudios de sensibilidad no siempre se correlacionan con respuesta clínica. Puede desaparecer espontáneamente sin necesidad de tratamiento.

- ***Burkholderia cepacia***: Tratar según sensibilidad: Los pacientes deben segregarse si están tratados ambulatoriamente o aislarse si están hospitalizados.

- ***Mycobacterias no TB***: Tratar según normas internacionales. Nunca apurarse en la decisión, en la duda si el paciente está infectado una tomografía pulmonar con nódulos pulmonares indica una alta posibilidad de infección.

- ***Mycobacteria TBC*** Tratar según normas nacionales

- ***Cándida Y Aspergilosis***¹⁸ debe tratarse si hay síntomas.

- * *Paciente que necesite tratamiento e.v frecuente debe usar catéteres de larga duración.*
- * *Para dosis de otros antibióticos usados en FQ, ver Anexo 05*
- * *Tener siempre en consideración los efectos adversos e interacciones de los medicamentos utilizados. (Ver Anexo No 06)*
- * *Antibióticos orales (ver Anexo 06.1)*

Tratamiento Broncodilatador

Aproximadamente un 35% de pacientes con FQ responde a los broncodilatadores, aunque la respuesta es variable y más evidente durante los cuadros de exacerbación respiratoria. Deben administrarse siempre que se demuestre que exista respuesta clínica y/o espirométrica en el VEF1.

Los broncodilatadores (por ejemplo, salbutamol) deben indicarse antes de administrar solución hipertónica, antibiótico inhalado, de la kinesioterapia y, en ocasiones, antes del ejercicio, administrados mediante ampollas nebulizadoras de tipo jet o aerosol presurizado, con aerocámaras valvuladas.

Tratamiento mucolítico

a. Alfa Dornasa (ADNasa, Desoxiribonucleasa recombinante humana)

La secreción purulenta de las vías aéreas de los pacientes afectados de FQ contiene importantes cantidades de ADN que proceden de la destrucción de neutrófilos y bacterias. La DNasa actúa destruyéndolo, con lo que disminuye la viscosidad de las secreciones y facilita su eliminación⁴⁴.

La ADNasa ha demostrado eficacia en la mayoría de los pacientes en el mediano y largo plazo, y su administración diaria (2,5 mg, una vez al día) es parte del tratamiento estándar en pacientes que pueden realizar maniobras inhalatorias en forma adecuada y observan adherencia al tratamiento. Estudios de su efecto en niños menores y lactantes, muestran efecto beneficioso, al disminuir el atrapamiento aéreo periférico, demostrando actuar en la vía aérea fina. Se requiere su administración en forma continua, ya que su suspensión acarrea la pérdida de la mejoría funcional obtenida.

La mayoría de GPC recomiendan su uso en mayores de 6 años, ya que a esa edad son capaces de realizar estudios de función respiratoria; sin embargo, también se suele recomendar en pre escolares con enfermedad respiratoria moderada a severa con respuesta al tratamiento y en exacerbaciones en todas las edades, usando una ampolla de 2,5mg sin diluir una vez al día, utilizando un compresor de alto flujo para su nebulización (No usar nebulizadores ultrasónicos para administrar este fármaco)⁴⁴.

Previo a la nebulización debe administrarse 2 puff de Beta2 agonista y posterior a ella (no más de 2 horas), una sesión de fisioterapia respiratoria. Luego de 2 meses, durante un periodo de estabilidad, debe evaluarse la respuesta clínica y funcional. Si no continúa la caída o si hay mejoría de la función pulmonar se debe continuar y reevaluar a los 3 y 6 meses. Los efectos adversos más frecuentes son alteraciones de la voz, faringitis, edema facial y malestar gástrico que son transitorios y no constituyen indicación de suspensión de la droga.

b. Solución salina hipertónica al 5 – 7%

La nebulización con solución salina hipertónica es una herramienta utilizada como tratamiento para mejorar la hidratación de las secreciones de la vía aérea consiguiendo así un mayor aclaramiento mucociliar.

Si bien no mejora con significancia estadística la función pulmonar, sí demuestra una tendencia sobre el placebo, y se ha demostrado beneficioso, disminuyendo la frecuencia de exacerbaciones. Al 7% se prepara 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. Se prefiere usar alternada con a DNasa. Obtiene una disminución del número de exacerbaciones y una cierta mejoría de la función pulmonar⁴⁴.

c. Otros mucolíticos (orales o inhalatorios)

No tienen indicación en FQ.

Es importante mantener una secuencia adecuada en la terapia inhalatoria para la enfermedad respiratoria en Fibrosis Quística

Tabla No 10: SECUENCIA DE LA TERAPIA INHALATORIA.

- ❖ Según requerimiento de cada una de las estrategias terapéuticas, se sugiere el siguiente orden de secuencia:
 1. Broncodilatador.
 2. DNasa y/o solución salina hipertónica.
 3. Fisioterapia respiratoria.
 4. Antibiótico aerosolizado (Anexo 06).
 5. Corticoides inhalados.

Fuente: Tratado de Fibrosis Quística. Ed. Justim S.L. España. 2012

Tratamiento Anti inflamatorio

a. Corticoides

- **Sistémicos:** Diversos estudios han demostrado los efectos beneficiosos de los glucocorticoides sistémicos (CS) (prednisona a dosis de 1 o 2 mg/Kg, en días alternos), administrados a largo plazo (>30 días), especialmente en niños con enfermedad pulmonar leve. Sin embargo, la mejoría lograda es transitoria y ligada a significativos efectos adversos, tales como diabetes, cataratas y retraso en la curva de crecimiento (a los 6 meses con las dosis altas y a los 24 meses con las dosis de 1 mg/Kg). Algunos clínicos comenzaron a utilizarlos en las reagudizaciones respiratorias de los pacientes con FQ. Sin embargo, en un estudio piloto, doble ciego, placebo control, la administración de prednisona, 2 mg/Kg/día, durante 5 días, no produjo mejoría significativa del FEV1. Durante las exacerbaciones, su uso, queda relegado para pacientes que además tengan diagnóstico de asma.
- **Inhalados:** El uso de corticosteroides inhalados (CI) en pacientes con FQ es controvertido. A menudo se prescriben como tratamiento de las sibilancias recurrentes del lactante con FQ. La Fundación de Fibrosis Quística (*Cystic Fibrosis Foundation*) desaconseja su uso como agentes antiinflamatorios, en adultos y niños con FQ mayores de 6 años que no tengan asma o que no demuestren mejoría significativa de la función pulmonar.

b. Macrólidos:

- La azitromicina es un fármaco antibiótico con propiedades anti inflamatorias e inmunomoduladoras, puede inhibir la comunicación bacteriana (detección de quórum) y reducir la capacidad de *Pseudomonas* para producir biofilms (uno de los mecanismos de defensa con los que tratan de impedir la acción de los antibióticos)

Podrían también afectar directamente a las bacterias infectantes y/o frenar el uso está indicado en pacientes con infección/colonización por *Pseudomonas aeruginosa*, presencia de bronquiectasias o a todos los enfermos FQ mayores de seis años de edad, con síntomas clínicos de inflamación bronquial tales como tos crónica, o reducción del FEV1. Por lo general, se utiliza azitromicina, tres veces por semana, a dosis de: 10mg/Kg/d o, 250 mg para pacientes con peso inferior a 40 kg y de 500 mg para los mayores de 40 kg. El beneficio radica en la mejoría de la función pulmonar (VEF1), reducción del número de exacerbaciones respiratorias, necesidad de uso de antibióticos orales, aumento del peso y del IMC⁴⁴.

Tratamiento Kinesioterápico (Fisioterapia Respiratoria: FTR)

La Fisioterapia Respiratoria (FTR) constituye uno de los pilares fundamentales en el tratamiento del paciente con FQ y debe iniciarse inmediatamente después de confirmado el diagnóstico.

Toda Unidad para pacientes con FQ debe contar con profesionales idóneos y entrenados en FTR, con conocimientos en el manejo de la terapia inhalatoria, de las diferentes técnicas y dispositivos, y de la importancia de la actividad física como parte del tratamiento. Existe una amplia variedad de técnicas de FTR. La elección dependerá de la edad, grado de afectación y preferencias del paciente⁴⁴.

La frecuencia del tratamiento en general debe ser de dos sesiones diarias y durante las exacerbaciones se incrementará la cantidad y duración de las mismas (3 o 4 sesiones por día). La duración de cada sesión dependerá de la edad y de la condición clínica; la misma oscila entre 20 minutos a una hora⁴⁴.

Estrategias de la Fisioterapia Respiratoria²⁸

1. Dilatar la vía aérea y lograr un flujo de aire retrógrado que movilice las secreciones.
2. Movilizar las secreciones desde la pequeña vía aérea.
3. Transportarlas hasta las vías de mayor calibre.
4. Evacuarlas a través de las técnicas de espiración forzada.

* *Se recomienda realizar el tratamiento alejado de las comidas para disminuir el riesgo de reflujo gastroesofágico. No se deben realizar sesiones grupales ni compartir los dispositivos de kinesioterapia. Está contraindicada si el paciente presenta hemoptisis, dolor torácico o broncoespasmo. No se debería utilizar la posición de Trendelenburg en menores de 2 años, pues aumenta el riesgo de Reflujo Gastroesofágico².*

❖ Las técnicas varían y dependen de la edad (Tabla No 11):

En el menor de 3 años se realizan maniobras pasivas de percusión del tórax, bloqueos, vibraciones y drenaje postural. Después de los 3 años, se pueden agregar

técnicas de espiración forzada, induciendo al niño a espirar lenta y progresivamente, para llevar las secreciones hacia la vía aérea central. En el niño mayor de 6 años, se le enseñan maniobras de “drenaje autógeno”.

Tabla No 11: Técnicas empleadas de Fisioterapia Respiratoria

1. Kinesioterapia Convencional.
2. Ciclo Activo de la Respiración.
3. Drenaje Autogénico.
4. Dispositivos de Presión Positiva Espiratoria: PEP mask, Pari PEP, Thera PEP.
5. Dispositivos de Presión Positiva Oscilatoria: Flutter, Acapella, RC Cornet.
6. Dispositivo Eléctrico o Chaleco Vibrador.
7. Ejercicios físicos y deportes.
8. VNI (bipap).

Fuente: Fisioterapia torácica comparada con ausencia de fisioterapia torácica para la fibrosis quística. Cochrane Plus. 2008;4.

CICLO ACTIVO DE LA RESPIRACIÓN

Técnica que combina el control respiratorio, los ejercicios de expansión torácica y las técnicas de espiración forzada⁴⁸.

DRENAJE AUTÓGENO

Es una técnica muy elaborada, se basa en la búsqueda del mejor flujo espiratorio por medio de espiraciones controladas. Consta de tres fases: despege, arrastre y evacuación de secreciones⁴⁸.

DISPOSITIVOS DE PRESIÓN POSITIVA ESPIRATORIA

Generan una presión positiva a nivel de la boca, durante la espiración activa del individuo la espiración frenada por la resistencia que producen estos aparatos crea una presión positiva que se transmite a la vía aérea.

PEPmask®, la Presión positiva que se produce en las vías aéreas es continua durante la fase espiratoria de la persona⁴⁸.

DISPOSITIVOS DE PRESIÓN POSITIVA OSCILATORIA FLUTTER, ACAPELLA Y CORNET

Son sistemas de presión espiratoria positiva discontinua u oscilante, producen una resistencia a la espiración que no es continua, la presión positiva que originan será variable⁴⁸.

EJERCICIO FÍSICO Y DEPORTE

Se ha mostrado que el ejercicio aumenta la resistencia de la musculatura respiratoria, la expectoración del esputo y preserva función respiratoria en algunos individuos de FQ en los que un nivel superior de bienestar físico aeróbico se correlaciona con menor riesgo de mortalidad.

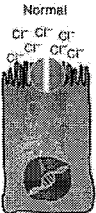
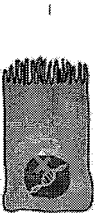
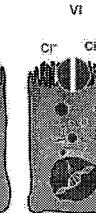
Durante la realización de las primeras sesiones de Fisioterapia Respiratoria el paciente debe estar monitorizado con pulsioximetría a fin de detectar alteraciones que puedan derivarse de la realización del tratamiento, esto nos servirá para elegir la técnica más

apropiada a las circunstancias del paciente, sobre todo en estadios avanzados de la enfermedad en los que se requiere un manejo adecuado de estos pacientes⁴⁸.

MODULADORES DEL CFTR⁴⁹

Las mutaciones que codifican para la proteína CFTR viene dada en diferentes mutaciones hasta el momento se han descrito más de 1700 causantes de FQ, agrupadas en clases:

- Mutación clase I: Es un defecto cuantitativo, no permitiendo una longitud adecuada de la proteína, formando formando codones de detención. La más común es la mutación G542X.
- Mutación clase II: Es un defecto cuantitativo, produciendo una proteína con mal plegamiento, que no alcanza la superficie al sufrir degradación intracelular. La mutación F508 es la más representativa de esta clase.
- Mutación clase III: Es un defecto cualitativo. No hay respuesta a la estimulación por la monofosfato adenosín ciclasa. La mutación G551D es la más común de este tipo.
- Mutación clase IV: Defecto cualitativo con una proteína correctamente localizada, pero con un error en la conductancia. R117H es la más común.
- Mutación clase V: Se muestra con una cantidad reducida de CFTR en la membrana.
- Mutación clase VI: Aumento del recambio de CFTR funcionales en la membrana.

Clase de mutación						
Normal	I	II	III	IV	V	VI
						
Defecto molecular	No síntesis	Bloqueo procesamiento	Bloqueo de regulación	Reducción de conductancia	Síntesis reducida	Vida media reducida
Alteración funcional	No se sintetiza proteína	Defecto de plegamiento	Defecto de apertura canal	Defecto transporte iónes	Descenso síntesis proteína	Descenso vida media proteína
Principales mutaciones	Gly542X Trp128X Arg553X G541+1G→T	Phe508del Asn1502Lys Ile507del Arg560Thr	Gly551Asp Gly178Arg Gly551Ser Ser549Asn	Arg117His Arg347Phe Arg117Cys Arg334Trp	3849+10kbC→T 2789+5G→A 3120+1G→A 6T	4328delTC Gln1412X 4279insA

Arch Bronconeumol. 2014;50:146-50

LOS AGENTES READ THROUGH⁴⁹:

Las mutaciones de parada prematura constituyen el 5-10 % de todas las mutaciones de CFTR y son de la clase I, siendo los agentes Read Through quienes actúan a este nivel viendo la lectura a través del ribosoma y suprimiendo los codones de parada prematura, lo que permite obtener una proteína de longitud normal para ser transportada a la superficie.

POTENCIADORES⁴⁹

Se encuentran en las células de epitelio bronquial humano con mutaciones G551D/F508.

- **Ivacaftor**

Produce un aumento de la superficie líquida en la mitad del nivel observado en células no-fibrosis quística (no-FQ), así como un aumento de la frecuencia de movimiento ciliar hasta cerca de los valores normales, una reducción significativa del 55 % en las exacerbaciones pulmonares, una mejoría sostenida de la función pulmonar y el peso.

Cabe notar que el efecto benéfico de ivacaftor no se limita a la mutación G551D, sino que se extiende a un número amplio de mutaciones, que incluyen G551S,

G1349D, G1244E, G970R, G178R, S549N, S549R, S1251N y S1255P, entre otras. Actualmente, está evaluando su uso en pacientes con 6 mutaciones más incluidas en el grupo V.

CORRECTORES, TERAPIA COMBINADA^{50,51}

Estos medicamentos están diseñados para aumentar la cantidad de proteína "funcional" que alcanza la membrana apical celular. En este grupo, el objetivo son las mutaciones clase II, como $\Delta F508$.

- **El lumacaftor (VX-809)**

Es una molécula, cuyos estudios iniciales in vitro evidenciaron una mejoría de la maduración del CFTR en 7,1 veces, que se acompañó de una mejoría en 5 veces del transporte de cloro, este actúa a nivel del primer dominio, lo que da lugar a una corrección parcial del defecto de plegamiento del CFTR, mediante la mejora de la interacción entre los dominios transmembrana MSD1 y MSD2 y el dominio de unión de nucleótidos NBD1. En monoterapia no tuvo significancia.

- **El lumacaftor + ivacaftor (L + I)^{51,52}**

La combinación ha demostrado ser muy efectiva, pues disminuyó la concentración media de cloro en sudor en 9,1 mmol/l, mejoró el VEF1 de pacientes con FQ que eran homocigotos para $\Delta F508$, con un efecto modesto sobre la concentración de cloro en sudor. Estos medicamentos están diseñados para aumentar la cantidad de proteína "funcional" que alcanza la membrana apical celular. En este grupo, el objetivo son las mutaciones clase II, como $\Delta F508$.

La combinación de LUM e IVA representan un hito en el tratamiento de fibrosis quística ya que actúan de manera sinérgica para aumentar el transporte de cloruro de CFTR, actuando en homocigotos para la mutación $\Delta F508$.

La vía de administración es vía oral es de dos veces al día con los alimentos, siendo de una fácil tolerancia.

Dentro de las bondades de los inmunomoduladores está la mejora en ppFEV1, así como un aumento de peso e IMC aumento entre 0.24/0.28 kg/m², menos estancias hospitalarias.

Los efectos adversos más significativos fueron aumento de enzimas hepáticas, creatinina, hemoptisis y disnea.

RECOMENDACIONES
Adolescentes >12 años: LUM/IVA (lumacaftor 400mg – Ivacaftor 250mg) cada 12 horas
Niños de 6 a 11 años: LUM/IVA (lumacaftor 400mg – Ivacaftor 250mg) cada 12 horas
Niños de 2 a 5 años : (E: Off – Label) • Peso >14 kg: LUM/IVA (lumacaftor 150mg - Ivacaftor 188mg) cada 12 horas • Peso <14 kg: LUM/IVA (lumacaftor 100mg – Ivacaftor 125mg) cada 12 horas

Adaptado: Asociación Española de Pediatría 2021

TERAPIA DE TRIPLE COMBINACIÓN^{52,53}

• Tezacaftor + Ivacaftor + Elexacaftor

Los moduladores actúan contribuyendo a corregir la proteína CFTR defectuosa; tiene el potencial para ser mucho más eficaz que los moduladores actuales, se aprobó su uso para personas con FQ a partir de los 6 años de edad siempre que tengan una copia de la mutación F508del o ciertas mutaciones del gen CFTR sensibles con base en datos de laboratorio.

Los datos de los ensayos clínicos han mostrado mejoras drásticas en mediciones de la enfermedad, incluida la función pulmonar del 10% en mayores de 12 años y las personas con F508del registraron un aumento del 14%; además de una reducción en el test de cloro en el sudor.

Actualmente se están estudiando los siguientes moduladores: ivacaftor, lumacaftor + ivacaftor y tezacaftor + ivacaftor, otros 11 en diferentes fases de estudio.

Otros Tratamientos en Fibrosis Quística

a. Oxigenoterapia ambulatoria⁴⁴:

En estadios muy avanzados o en las exacerbaciones respiratorias graves, el paciente presenta taquipnea con respiración superficial como mecanismo adaptativo o compensador de la sobrecarga de los músculos respiratorios, para superar las importantes resistencias pulmonares. Pero a pesar de ello, se instala una hipo ventilación alveolar progresiva que conduce a hipoxemia y finalmente también a hipercapnia. La oxigenoterapia crónica domiciliar compensa la hipoxemia, pero no ayuda a corregir la hipercapnia. La terapéutica con oxígeno (O₂) mejora la calidad de vida y previene la progresión de la hipertensión pulmonar y el desarrollo de cor pulmonale.

Indicaciones:

- Saturación < 90% en aire ambiente.
- PaO₂ < 60 mmHg.
- Caída documentada de la saturación durante el ejercicio, la alimentación, la kinesioterapia, el sueño.
- Hipertensión pulmonar.
- Corazón pulmonar crónico.

En caso de hipoxemia solo durante el sueño, podemos indicar oxigenoterapia nocturna para mantener una SpO₂ normal, siempre y cuando no retenga CO₂. Es recomendable realizar durante una noche un registro con pulsioximetría y capnografía para ajustar el tratamiento. Si el paciente tiene hipoxia o disnea diurna se debe indicar oxigenoterapia continua.

b. Ventilación no invasiva (VNI)⁴⁴:

Es útil en pacientes con FQ de moderada a grave que requieren oxígeno nocturno, su indicación combinada mejora el intercambio gaseoso durante el sueño más que la oxigenoterapia exclusiva. Disminuye el trabajo de los músculos respiratorios por lo que es recomendable su indicación en pacientes en espera de trasplante de pulmón como VNI nocturna y post trasplante, así como durante las exacerbaciones respiratorias y en sesiones de fisioterapia respiratoria. La VNI es un método tan efectivo como el oxígeno para mejorar la oxigenación arterial, con el beneficio adicional de disminuir la Pa CO₂. Se deben realizar más estudios para determinar cuál es el momento adecuado para la

introducción de la VNI en pacientes con FQ, no habiendo recomendaciones del momento del inicio, cada paciente debe ser evaluado en forma individual⁴¹.

c. Trasplante pulmonar:

En niños, la indicación más frecuente de trasplante pulmonar es la FQ. Aproximadamente en el 80% de estos pacientes la causa de muerte es la falla respiratoria. El trasplante no es una cura sino, más bien, un procedimiento de rescate que permite en algunos pacientes una mejor calidad de vida, pero que presenta una alta morbilidad. En nuestro país, aun no es una terapia que se haya institucionalizado en la población pediátrica.

Indicaciones:

- Expectativa de vida no mayor de 18-24 meses.
- Hospitalizaciones reiteradas por infección respiratoria.
- VEF1 < 30% - Pa O2 < 55 mmHg - Pa CO2 > 50 mmHg.
- Caída abrupta de la función pulmonar en un breve período.
- Exacerbación respiratoria que requiera UCI
- Neumotórax refractario y recurrente Hemoptisis no controlada por embolización
- Falla respiratoria que requiere oxígeno domiciliario
- Deterioro clínico progresivo⁴⁵

6.4.2.2 Tratamiento de la afectación digestiva y nutricional^{54,58}

La disfunción del canal del cloro en el páncreas, altera la secreción de agua y bicarbonato, con la consiguiente acidificación e insuficiente hidratación de las secreciones acinares ricas en proteínas, que se hacen viscosas y forman tapones proteicos en los conductos. Ello impide la secreción enzimática que da origen a la malabsorción. Posteriormente se produce la destrucción de las células acinares, lo que da lugar a fibrosis progresiva del páncreas exocrino y finalmente alteración endocrina del órgano.

A nivel del epitelio intestinal, la falta de secreción de cloro y agua, produce una alteración de la capacidad para limpiar las mucinas secretadas y otras macromoléculas de las criptas intestinales. Ello conduce a la desecación del contenido intraluminal y la obstrucción del intestino delgado y grueso. La afectación del sistema hepatobiliar ocasiona una retención de las secreciones biliares y cirrosis biliar focal, así como una proliferación de conductos biliares en aproximadamente el 25 a 30% de los pacientes afectados, colecistitis crónica y colelitiasis.

Los pacientes con FQ presentan una alta prevalencia de desnutrición aguda y crónica. Las principales causas son la baja ingesta alimentaria, el alto requerimiento calórico secundario a exacerbaciones y las pérdidas aumentadas a través de las deposiciones, debido a la mala absorción. La corrección de estas alteraciones es esencial para lograr un crecimiento normal para apoyar la función pulmonar óptima y prolongar la vida.

Considerar

La monitorización siempre debe ser regular, existen períodos críticos en que el aspecto nutricional debe ser especialmente considerado:

- ✓ 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 en niños.
- ✓ Durante exacerbaciones y/o sobre infecciones.

Evaluación del estado nutricional^{55,58}

Un indicador importante del estado nutricional adecuado es el índice de masa corporal (IMC) en un rango saludable. Para los niños con FQ, el rango objetivo de IMC está por encima de 50th percentil. Niños con IMC entre 10th y 50th Los percentiles generalmente se consideran en riesgo nutricional, y aquellos con IMC por debajo de 10th percentiles necesitan rehabilitación nutricional.

La evaluación del crecimiento y desarrollo se realizará en cada consulta (Tabla No 12). Una evaluación nutricional completa debe incluir: datos antropométricos, análisis de la composición corporal, estado de desarrollo puberal, evaluación bioquímica, aspectos psicosociales, de la conducta alimentaria y, fundamentalmente, la adherencia del paciente a las recomendaciones nutricionales y a la ingesta de enzimas pancreáticas. Dicha evaluación se realizará al menos cada 3 meses hasta los dos años de edad y luego a partir de los 2 años cada 6 meses hasta los 18 años. Es aconsejable realizar un dosaje de vitaminas liposolubles, zinc y de los depósitos de hierro en forma anual⁴².

Tabla No 12: Valoración del estado nutricional.

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

*o sus equivalentes en puntaje z.

Fuente: GPC Manejo de la Fibrosis Quística, Argentina 2009

Pruebas de laboratorio en el compromiso digestivo en FQ

La gran mayoría de los pacientes con FQ tienen un tejido acinar muy escaso o inexistente. La insuficiencia pancreática exócrina (IP) se inicia en la vida prenatal y está presente en el 85 a 90% de los pacientes con FQ, principalmente en las mutaciones I, II y III con disfunción acinar y ductal severas.

Las pruebas a determinar la presencia y el grado de compromiso pancreático son⁵⁸:

a. Elastasa Fecal:

Presenta alta especificidad y sensibilidad. El paciente puede estar recibiendo enzimas pancreáticas. Se recomienda en lactantes de término y mayores de dos semanas de vida. Los valores se considerarán normales por encima de 200 µg/g; los valores inferiores a 100 µg/g de materia fecal se asocian con insuficiencia pancreática grave.

b. Esteatocrito ácido:

Determinación semicuantitativa, económica y de fácil reproducibilidad. Los valores superiores a 4% deben ser corroborados con otras pruebas más sensibles para el diagnóstico (sin que el paciente reciba enzimas). Otro método

que puede orientar al diagnóstico de malabsorción es el análisis microscópico de la materia fecal (Sudán).

El seguimiento clínico puede realizarse mediante la evaluación de: Dolor abdominal, intolerancia a alimentos grasos, características de las deposiciones, distensión abdominal, estado nutricional, balance de ingesta y excreción de grasas (Prueba Van de Kamer).

Uso de Enzimas Pancreáticas⁵⁶

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

La dosificación de PERT (terapia de sustitución enzimática) debe individualizarse y los dos enfoques principales de dosificación se basan en el peso corporal y en la ingesta de grasas.

Para alimentaciones cíclicas y continuas durante la noche, administre tres cuartas partes de las enzimas al comienzo de la alimentación y una cuarta parte de las enzimas al final de la alimentación.

- Para la alimentación en bolo, administre la cantidad calculada de enzimas justo antes de la alimentación.

- Para alimentaciones continuas de 24 horas, divida la lipasa total calculada en seis dosis y administre cada dosis a intervalos de cuatro horas.

Los pacientes deben comenzar con una dosis mínima y aumentar la dosis en función del aumento de peso y la esteatorrea evidente y posiblemente la prueba de esteatocrito ácido fecal.

❖ Debe comenzarse con:

- 1000 U lipasa/kg peso/comida en menores de 4 años. (tres comidas principales)
- 500 U lipasa/kg peso/comida en mayores de 4 años. (tres comidas principales)
- * En las meriendas (se recomiendan 2) se administrará la mitad de la dosis.
- * Los lactantes deberán recibir entre 2000 y 4000 unidades de lipasa por cada 120 ml de fórmula o en cada toma de leche materna.
- * Los niños necesitan de 500 a 4000 unidades de lipasa por gramo de grasa alimentaria.

Pacientes que reciben más de 2500 U lipasa/ kg/por comida deben ser evaluados en busca de causas relacionadas con la baja respuesta. Las dosis superiores a 6000 U/kg/por comida han sido asociadas con colonopatía fibrosante y estenosis colónica. Se recomienda no utilizar dosis que superen las 10 000 unidades de lipasa/kg/por día.

En pacientes que requieren altas dosis de enzimas debe considerarse la posibilidad de hiperacidez gástrica; en tales casos, la administración de Inhibidores de Bomba de Protones (IBP) permite disminuir el elevado requerimiento enzimático.

Las enzimas pancreáticas deben ser administradas al comienzo de cada alimentación: cada vez que el paciente ingiera alguna fórmula láctea, merienda o comida.

Tabla 3 Pautas para la terapia de reemplazo de enzimas pancreáticas

Dosis por ingesta dietética de grasas

La edad	Dosis
Infantes	500-1000 U / gramo de grasa
	2000-4000 por amamantamiento / 120 ml de fórmula de alimentación
Niños	4000 U / gramo de grasa

Dosificación por peso corporal

La edad	Dosis
< 4 años	1000 U / kg / comida
	Merienda: media dosis
> 4 años	500 U / kg / comida

Titulación de dosis

Comience con una dosis mínima; aumentar la dosis según el aumento de peso, la esteatorrea y el coeficiente de prueba de absorción de grasas

Administración

- Trague la cápsula entera o espolvoree sobre puré de manzana (u otro alimento blando no alcalino)
- Enjuague la boca del bebé después de la administración.
- Coadministrar la terapia con inhibidores de la bomba de protones para maximizar la eficacia de la terapia
- Evaluar la vitamina liposoluble (A, D, E y pantalla de coagulación) y reemplazar según sea necesario

Recomendaciones Nutricionales^{55,57}

El momento del diagnóstico es muy importante para establecer pautas de nutrición. Es prudente tratar de no crear tensión excesiva sobre la necesidad de recibir dietas hipercalóricas. Se debe recordar que los pacientes con FQ presentan alto riesgo de desarrollar déficit de ácidos grasos esenciales, por lo cual no debe limitarse a ninguna edad la ingesta de lípidos.

- **Alimentación materna:**

Los lactantes con alimentación materna pueden crecer normalmente recibiendo igual dosis de enzimas que los alimentados con fórmulas artificiales. La indicación, en casos en que se detecte fallo de crecimiento, será la suplementación con fórmulas de inicio o en aquellos casos con impacto nutricional fórmulas modificadas o específicas para FQ dentro del primer semestre de vida.

- **Progresión de la dieta en lactantes:**

Los lactantes con buena progresión ponderal recibirán el esquema dietético sugerido para lactantes sanos con la correspondiente dosis de enzimas. En quienes no progresen adecuadamente, se evaluará el uso de fórmulas sin lactosa o bien, hidrolizado de proteínas. Es adecuado incluir sal en la dieta del lactante en las primeras papillas

- **Niños de 2-5 años:**

Es una etapa crítica en lo que se refiere a selectividad de comidas y conductas individuales frente a ellas. En esta etapa aprenderán a recibir las cápsulas sin abrirlas. Es importante establecer 3 comidas y 2 meriendas, con

adición de una o dos colaciones en caso de no lograr buena ingesta, recordando que toda alimentación debe ser precedida por la dosis indicada de enzimas.

- **Niños de 6-12 años:**

En la etapa escolar y de eventos sociales (cumpleaños, competencias, etc.) comienzan las dificultades por el hecho de sentirse diferentes al requerir medicación cada vez que se alimentan.

- **Adolescentes:**

Es una etapa de importante requerimiento energético debido a la alta velocidad de crecimiento, el desarrollo endocrino y el alto grado de actividad física. La infección respiratoria crónica es común en esta etapa, lo que aumenta el requerimiento energético⁴³.

Tabla No 13: Recomendaciones nutricionales para pacientes con Fibrosis Quística	
Energía	120-150% Régimen dietario recomendado
Proteína	100-150% Régimen dietario recomendado
Lípidos	35-45% de las calorías totales de la dieta
Ac. Grasos Esenciales	3-5% de las calorías totales de la dieta

Fuente: Adaptado de Borowitz D y cols. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35:246-259.

Suplementos vitamínicos y minerales^{55,58}

Los pacientes con insuficiencia pancreática deberán recibir suplementos de vitaminas A, D, E, K y zinc. Las vitaminas deben ser administradas con algún alimento que requiera enzimas pancreáticas. La ingesta de calcio se adecuará a las recomendaciones para cada edad y deberán recibir suplementos de hierro según los esquemas habituales para niños sin FQ; se recomienda suplementación de zinc en aquellos pacientes con malabsorción grave o falla de crecimiento.

Tabla No 14: Recomendaciones de Vitaminas Liposolubles en pacientes con Fibrosis Quística				
Edad	Vitamina A (UI) (Retinol y β -Caroteno)	Vitamina E (mg)	Vitamina D (UI)	Vitamina K (mg)
0-12 meses	1500 UI (450 ugr)	40 - 50	400 - 500	0,3 - 0,5
1-3 años	5000UI (1500 ugr)	80 - 150	400 - 1000	0,3- 0,5
4-7 años	5000 - 10000 UI (1500 - 3000 ugr)	100 - 200	400 - 1000	0,3 - 0,5
8 -18 años	10000UI (3000 ugr)	200 - 400	400 - 1000	0,3 - 0,5

Fuente: Adaptado de Borowitz D y cols. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35:246-259.

Nutrición enteral⁵⁷

Cuando utilizando técnicas no invasivas, como los suplementos orales o descartando otras causas de mal progreso ponderal, o tras intervención y corrección de las alteraciones de la conducta relacionadas con la alimentación, no se consigue mejorar el estado nutricional, se recomienda utilizar alimentación enteral. Para ello, tanto la familia como el paciente deben estar motivados. Y

además es recomendable realizar previamente un Test de tolerancia oral a la glucosa y descartar presencia de RGE.

Utilizar alimentación enteral en las siguientes situaciones:

- ✓ P/T 85-90% (< 6 años) o IMC 10-25 (> 6 años) más baja ponderal durante 2 meses o peso estacionario durante:
 - * 3 meses en < 5 años de edad
 - * 6 meses en > 5 años de edad
- ✓ P/T < 85% o IMC < Pc10
- ✓ Durante exacerbaciones, como apoyo en pacientes hospitalizados.
- ✓ Si a pesar de suplementación nutricional oral adecuada no se logra mejoría del estado nutricional, habiéndose descartado previamente otras causas.

Las vías de aporte enteral son: gastrostomía o yeyunostomía con sonda nasogástrica o sonda nasoyeyunal. El método más apropiado para mantener la vía enteral por un período mediano o largo (mayor a 3 meses) es la gastrostomía y en forma muy infrecuente, la yeyunostomía. La sonda naso-gástrica es apropiada para periodos cortos de uso (menor a dos meses), tiene la ventaja de fácil instalación, pero mala tolerancia, dificultad de mantener en posición, riesgo de aspiración y complicaciones locales en uso prolongado. Las sondas nasoyeyunales son mejor toleradas, sin embargo, requieren uso de bomba enteral, se obstruyen fácilmente y son difíciles de mantener en su posición.

6.4.2.3 Tratamiento de la Afectación Endocrina

Diabetes relacionada a Fibrosis Quística

Introducción

Ante el incremento en la expectativa de vida de los pacientes con fibrosis Quística (FQ), la aparición de la diabetes relacionada a Fibrosis Quística (DRFQ) ha surgido como una complicación mayor debido a que está asociada a una declinación de la función pulmonar e incremento de la mortalidad⁵⁹. La DRFQ es entonces considerada como la comorbilidad más común de la FQ⁶⁰.

La incidencia y prevalencia de Diabetes en personas con FQ es más alta que en cualquier otro grupo de similar edad y está directamente relacionada con incremento de la edad. Se reporta incidencias de 4 a 9% por año y prevalencias de aproximadamente 2% en niños, 19% en adolescentes y 40 a 50% en adultos. Es más frecuente en el sexo femenino, genotipos de FQ severos, historia familiar de Diabetes Mellitus tipo 2 y presencia de complicaciones relacionadas a la enfermedad^{59,60}.

La fisiopatología de la DRFQ es compleja y los mecanismos que conducen a su desarrollo son multifactoriales. La mayoría de los pacientes con FQ tienen fibrosis pancreática extensa e infiltración grasas con destrucción del páncreas exocrino y pérdida de casi el 50% de los islotes pancreáticos, los islotes restantes tienden a estar aislados, con distorsión del suministro sanguíneo y la relación con otros islotes. Estos hallazgos explicarían la causa de la insuficiencia de insulina presente en todos los pacientes con FQ tengan o no diabetes; así mismo, se ha determinado que el grado de fibrosis no se correlaciona con la incidencia y gravedad de la DRFQ, por lo que se presume que el daño obstructivo y la pérdida de islotes no son suficientes para explicar la progresión a la diabetes y se piensa en la existencia de otros factores involucrado en la patogenia de la DRFQ. Estos factores impactarían en la función de las células B restantes y contribuirían con el fracaso de los mecanismos de compensación y progresión a la diabetes. Se considera como factores de susceptibilidad a los defectos básicos de CFTR (del inglés cystic fibrosis transmembrane regulator), factores genéticos relacionados con DM2, inflamación y cambios en el eje de las incretinas^{59,60}.

El defecto primario de la DRFQ es la severa insuficiencia de insulina. Todos los pacientes con FQ con insuficiencia exocrina muestran disfunción de células B. Se observa un defecto secretor temprano con pérdida de la primera fase de secreción de insulina, seguida por una progresiva disminución de la respuesta a la glucosa oral. Concomitantemente se encuentran alteraciones progresivas en la glicemia que van desde intolerancia a la glucosa, diabetes relacionada a FQ sin hiperglicemia de ayunas hasta hiperglicemia en ayunas. Dependiendo del estado infeccioso, los pacientes pueden retroceder y avanzar entre categorías, pero la tendencia general es hacia la diabetes.⁵⁹

El cuadro clínico es insidioso, la mayoría de los pacientes no tienen síntomas evidentes. Los síntomas más frecuentes se resumen en la tabla 1. La mayoría se diagnostica durante situaciones donde la resistencia a la insulina está incrementada como procesos infecciosos agudos o terapias con glucocorticoides. La presencia de cetoacidosis diabética es rara⁶⁰.

Tabla 1: Síntomas de DRFQ

Inexplicable poliuria, polidipsia
Falla para ganar o mantener el peso a pesar de una adecuada nutrición.
Pobre velocidad de crecimiento
Retardo de la progresión puberal
Inexplicable declinación crónica de la función pulmonar

Diagnóstico

Debido a que la DRFQ muchas veces es clínicamente silenciosa es necesario establecer pruebas de rutina para su detección ya que se ha demostrado que el diagnóstico temprano y la optimización del control glicémico está asociado con mejora en el peso corporal, de la función pulmonar, disminución de la frecuencia de exacerbaciones pulmonares y mejora de la sobrevida. Esta detección temprana la podemos realizar de la siguiente forma^{60,61}:

- Test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG) estándar de 2 horas. Paciente en ayunas por al menos 8 horas, a quien se le da glucosa oral 1,75mg/kg de peso corporal con un máximo de 75g. Se recomienda iniciarla a partir de los 10 años y de forma anual en fase de estabilidad clínica (tabla 2).
- Se recomienda realizar TTOG en casos de deterioro de la función pulmonar, síntomas de diabetes y pre-trasplante.
- Se recomienda monitoreo de glucosa en ayunas y 2 horas post-prandial durante hospitalización por exacerbación pulmonar aguda.

Tabla2: Categorías de Tolerancia oral a la glucosa

Categorías	Glucosa en ayunas	Glucosa 2h post	
Normal	< 126mg/dl	< 140mg/dl	Todas las glucosas <200mg/dl
Intolerancia a la glucosa	< 126mg/dl	140- 200mg/dl	
DRFQ sin HA	<126mg/dl	> 200mg/dl	
DRFQ con HA	> 126mg/dl		
Glucosa alterada en ayuno	100 -125mg/dl	<140mg/dl	

DRFQ: Diabetes relacionada a fibrosis Quística. HA: hiperglicemia de ayuno.

El diagnóstico de DRFQ se establece de acuerdo con los criterios acordados en la CFRD guidelines committee del 2010 y estos son idénticos a los utilizados para el diagnóstico de las otras formas de diabetes (tabla 3). Se define el inicio de DRFQ como el primer momento en que el paciente encuentra criterios para diabetes, aún si la tolerancia a la glucosa mejora posteriormente⁶⁰.

Tabla 3: Criterios diagnóstico de Diabetes Mellitus.

- Glucosa en ayunas $\geq$ 126 mg/dl
- Glucosa $\geq$ 200 mg/dl a las 2 horas del TTOG
- Síntomas clásicos + Glicemia $\geq$ 200 mg/dl
- HbA1c $\geq$ 6.5% (HbA1c por debajo de esto no excluye DRFQ)

Manejo

El manejo debe de realizarse por un equipo multidisciplinario con experiencia en Diabetes y Fibrosis Quística. El paciente y su familia deben de recibir amplia y continua educación de manejo y monitoreo de la enfermedad.

Los pacientes deben ser tratados con insulina, administrada a través de inyección subcutánea con plumas o bombas de infusión continua. La insulina estabiliza la función pulmonar y mejora el estado nutricional. El uso de antidiabéticos orales no está indicado^{60,62}.

El objetivo del tratamiento es mantener la Hemoglobina glicosilada $\leq 7\%$ para reducir el riesgo de complicaciones microvasculares, teniendo en cuenta que pueden estar indicados objetivos menos estrictos para pacientes que experimentan hipoglicemias importantes o repetidas. Se recomienda medidas trimestrales en el seguimiento de la terapia insulínica^{60,62}.

La dieta debe de ser orientada por un nutricionista, se recomienda para los pacientes con FQ incluidos aquellos con Diabetes una dieta alta en calorías, alta en sal y alta en grasas. En pacientes con insulino terapia la alimentación debe de ser fraccionada en 3 comidas principales y 2 a 3 colaciones mas pequeñas. Los carbohidratos preferentemente deben de ser complejos y representar el 45 a 50% de la energía total. Se puede emplear el método de conteo de carbohidratos para ajustar la dosis de insulina a ser administrada⁶⁰.

Se recomienda a los pacientes con DRFQ realizar ejercicios aeróbicos moderados por lo menos 150 minutos por semana⁶⁰.

1. Otras enfermedades relacionadas a Fibrosis Quística

a. Enfermedad ósea

La enfermedad ósea asociada a la FQ es un proceso complejo y de origen multifactorial, que se expresa como osteopenia u osteoporosis. El diagnóstico de estas entidades está arbitrariamente fijado según la Densidad Mineral Ósea (DMO) medida por absorciometría radiológica de doble energía. Una vez diagnosticada la enfermedad ósea, el paciente debe ser derivado a un especialista para su adecuado seguimiento y tratamiento.

b. 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 esteroidea.

ii. CRITERIOS DE HOSPITALIZACIÓN Y SIGNOS DE ALARMA

Las principales causas de hospitalización en Fibrosis Quística son:

- a. Exacerbación respiratoria.
- b. Mala respuesta a tratamiento ambulatorio
- c. Cirugía electiva (catéter, gastrostomía, cirugía dental, sinusitis)
- d. Complicaciones graves (neumotórax- hemoptisis)
- e. Malnutrición calórica proteica grave
- f. Complicaciones de la Diabetes relacionada a FQ (CAD, Coma Hiperosmolar)
- g. Diarrea con deshidratación en lactantes y pre escolares
- h. Trastorno familiar y/o falta de red de apoyo

Fuente: Fibrosis Quística. Santiago, Chile: Ministerio de Salud; 2012

iii. CRITERIOS DE ALTA

- a. Mejora de la exacerbación pulmonar, con reducción del volumen del esputo, oximetría normal o en niveles basales según caso individual.
- b. Mejora de la función pulmonar (VEF1)
- c. Aumento de peso significativa con buen aporte calórico
- d. No descompensación digestiva (no evidencia de mala absorción significativa)
- e. Comprensión de ambos padres o cuidadores respecto al plan de manejo ambulatorio
- f. Resolución de las complicaciones que ameritaron la hospitalización (Hemoptisis, Neumotórax, diarrea con deshidratación, etc.)
- g. Seguridad de continuar medicación de mantenimiento en fibrosis quística (para el compromiso respiratorio y digestivo).
- h. Conocimiento de los padres respecto a las técnicas de fisioterapia respiratoria a realizar en el hogar.

Fuente: Guía de diagnóstico y tratamiento de pacientes con fibrosis quística. Actualización.

iv. PREVENCIÓN

Se debe llevar un adecuado control de la enfermedad con medicación de mantenimiento para el compromiso respiratorio y digestivo, así como controles de laboratorio e imágenes periódicos en la búsqueda de complicaciones o progresión de la enfermedad.

- ✓ Asegurar citas programadas de forma mensual para pacientes que provienen de Lima y Bimensuales para aquellos que radican en provincia. Ante cualquier eventualidad que sugiera exacerbación respiratoria y/o complicaciones respiratorias y digestivas, los pacientes deben de ser evaluados de inmediato (Opinión de expertos).
- ✓ Asegurar un área especial para la consulta ambulatoria, donde los pacientes no estén en contacto con otros y evitar la transmisión cruzada de bacterias, y en la medida de lo posible, que sean evaluados por las especialidades necesarias, el mismo día de consulta para evitar la menor permanencia posible en el ambiente hospitalario^{4, 6}.

- ✓ Evitar juntar pacientes con diferente grado de colonización bacteriana durante las citas ambulatorias.¹⁴
- ✓ Durante las hospitalizaciones, no se debe hospitalizar más de dos pacientes con FQ en una misma sala de hospitalización, y deben estar separados uno del otro por lo menos 2 metros de distancia².
- ✓ Emplear e incentivar la realización de fisioterapia respiratoria en casa, con evaluaciones por un kinesiólogo de forma periódica que sepa orientar acerca del mejor tipo y realización de FTR^{2, 4, 6}.
- ✓ Realizar un flujograma básico (Anexo 09) del manejo del paciente con fibrosis quística y con las diferentes acciones a seguir en la consulta ambulatoria.

v. PRONÓSTICO

La Fibrosis Quística es una enfermedad que no tiene una cura definitiva para la mayoría de nuestros pacientes. Con el devenir de los años, se han realizado grandes descubrimientos respecto a gen de la proteína CFTR, como la presencia de Moduladores y Potenciadores de la proteína CFTR; estos, podrían para algunas mutaciones específicas, ofrecer la cura definitiva a la enfermedad, pero con un alto costo. En nuestro medio, ello aún está lejos de ser aplicado por el desconocimiento de las principales mutaciones que afectan a nuestros pacientes, y la ausencia de un registro nacional de niños con FQ. El tratamiento de mantenimiento para el compromiso pulmonar y digestivo, ha conseguido elevar la sobrevida de todos los pacientes a una media de 30 a 40 años en países desarrollados, y de 20 a 30 años en países de nuestra región con más prevalencia de enfermedad, que ya han instalado varias unidades de FQ. En el Perú, aún tenemos dificultades en la instauración de estas unidades por el poco número de pacientes diagnosticados y por el desconocimiento de la dolencia al considerarse una "Enfermedad rara". Debemos incentivar por medio de conferencias y charlas de capacitación, a un mejor y precoz diagnóstico, y de esta manera poder instaurar el tratamiento de mantenimiento oportuno. Es importante también, que se consiga institucionalizar a nivel nacional el tamizaje neonatal en Fibrosis Quística, ya que, es la única manera de captar a los pacientes y tratarlos de forma precoz, con una mejor sobrevida y calidad de vida.

6.5. COMPLICACIONES

a. Neumotórax y Neumomediastino²³:

Aparece en pacientes con compromiso pulmonar moderado a grave con una mayor incidencia por encima de los 18 años. Los neumotórax pequeños (menores al 20%) y hemodinámicamente estables pueden manejarse de forma ambulatoria con control médico a las 48 h y radiológico según evolución clínica.

Solo se debe hospitalizar para drenaje con tubo pleural aquellos con un área mayor al 20% de la cavidad torácica. Considerar pleurodesis en los neumotórax recurrentes. No se debe suspender tratamiento inhalatorio. Suspender uso de BiPAP y técnicas de fisioterapia respiratoria.

Una vez dado de alta no levantar elementos pesados (> 2 kg), no hacer espirometría, (2 semanas) no volar en avión ni hacer ejercicio entre 4 a 6 semanas.

b. Hemoptisis³⁵:

El esputo hemoptoico o hemoptisis menor, es muy frecuente en presencia de bronquiectasias y cuando persiste, puede indicar una exacerbación pulmonar.

La hemoptisis puede clasificarse según su volumen en:

- ✓ Leve: < de 30 ml /día.
- ✓ Moderada: 30-150 ml/día.
- ✓ Grave: > de 150 ml/día.
- ✓ Masiva: > de 240 ml/día o que requiera transfusión sanguínea.

Manejo⁵¹:

Hemoptisis Leve:

- ❖ Realizar radiografía de tórax.
- ❖ Exámenes de Laboratorio: Hemograma, perfil hepático, estudio de coagulación y gasometría.
- ❖ Dejar al paciente en observación 6–8 hs.
- ❖ Suspender fisioterapia respiratoria y terapia nebulizada con broncodilatadores y antibióticos. Puede mantenerse uso de alfa dornasa.

Hemoptisis Moderada:

- ❖ Hospitalizar al paciente, con reposo en cama en decúbito homolateral a la lesión sangrante.
- ❖ Cuantificar el volumen de la hemoptisis y monitorizar al paciente.
- ❖ Suspender fisioterapia respiratoria y terapia nebulizada con cualquier fármaco.
- ❖ Asegurar la permeabilidad de la vía aérea y disponer de acceso venoso y reserva de sangre.
- ❖ El tratamiento incluye antitusígenos, antibióticos intravenosos y oxigenoterapia continua.

Hemoptisis masiva:

- ❖ Ingreso en UTI, valorar intubación selectiva.
- ❖ Broncoscopia: practicada durante la hemoptisis activa no la agrava, de utilidad transitoria. Se puede realizar lavados con suero fisiológico frío y adrenalina al 1/10.000 y bloqueo de la luz bronquial.
- ❖ Arteriografía bronquial y Embolización: a través de cateterización arterial es a la vez diagnóstica y terapéutica
- ❖ Resección quirúrgica del foco si está localizado, es accesible o cuando otras medidas transitorias son ineficaces y hay riesgo de vida inminente.

c. Aspergilosis Broncopulmonar Alérgica (ABPA)^{23,24,25}:

Se caracteriza por una respuesta inmunitaria contra antígenos de *Aspergillus* que generalmente colonizan el árbol bronquial, el más común es *Aspergillus fumigatus* (AF). Se manifiesta con sibilancias, disnea, infiltrados pulmonares, bronquiectasias centrales y fibrosis y otras como un empeoramiento agudo de su función respiratoria, con incremento de la tos y de la expectoración, que frecuentemente muestra tapones mucosos marrones además aparición de nuevos infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax.

Su aparición es más común en mayores de 6 años, aunque se han descrito casos en menores de 6 años con enfermedad respiratoria avanzada. Existen criterios diagnósticos internacionales para ABPA que hay que considerar en la evaluación de un paciente con sospecha de esta enfermedad.

- Deterioro clínico agudo o subagudo (tos, sibilancias, intolerancia al ejercicio, asma inducida por el ejercicio, deterioro de la función pulmonar, aumento del esputo) no atribuible a otra etiología.
- Concentración sérica de IgE total de >500 UI por ml.
- Reactividad cutánea inmediata a *Aspergillus* (pápula cutánea de ≥ 3 mm de diámetro con eritema circundante) o presencia in vitro de anticuerpos IgE séricos contra *A. fumigatus*
- Precipitar anticuerpos contra *A. fumigatus* (Precipitinas) o anticuerpos IgG séricos contra *A. fumigatus* mediante una prueba in vitro (Inmunodifusión).
- Anomalías nuevas o recientes en la radiografía de tórax (infiltrados o taponamiento de moco) o en la TC de tórax (bronquiectasias a predominio central) que no han desaparecido con antibióticos y fisioterapia estándar.

El tratamiento está orientado a reducir la respuesta inflamatoria alérgica frente al AF, disminuyendo los síntomas y evitando la progresión a la fibrosis pulmonar.

Se utilizan pulsos mensuales de metilprednisolona a dosis de 15 – 30mg/Kg por 3 días por 4 a 6 meses. También se suele administrar corticoides orales tipo Prednisona de 0.5-2mg/kg/d por 2 semanas y luego reducción progresiva hasta completar 2 o 3 meses. Se debe monitorizar según función pulmonar, clínica respiratoria y reducción de los niveles de IgE específica para AF.

Como fármacos de segunda línea se puede utilizar Itraconazol v.o. 5mg/kg/día (máxima dosis 400mg/día) durante 3 a 6 meses (si la respuesta a los corticoides es lenta o mala, recaída).

6.6. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA

Todo paciente con diagnóstico de Fibrosis Quística DEBE SER TRATADO en una institución cuyo personal médico/asistencial tenga experiencia en el manejo de la enfermedad, cuente con el equipo multidisciplinario y con la medicación de mantenimiento necesaria. Por ello es útil la conformación de Unidades de Fibrosis Quística, que garantice una adecuada evaluación, guiado por normas internacionales e individualizadas según cada caso en particular. El Servicio de Neumología del Instituto Nacional de Salud del Niño (INSN) de Breña, es uno de los dos centros de III nivel de atención a nivel nacional, y el único centro a nivel del MINSA, que cuenta con una Unidad de Fibrosis Quística, conformada por personal capacitado en la atención de nuestros aproximadamente 35 pacientes en seguimiento hasta mediados del 2019.

Todo paciente con diagnóstico nuevo o en seguimiento de Fibrosis Quística, debería ser referido para manejo y tratamiento en la Unidad del Fibrosis Quística del INSN de Breña. Los criterios de contrarreferencia ante alguna otra situación que no se pueda manejar en el INSN – breña, queda sujeto a criterio médico de la Unidad de Fibrosis Quística⁴⁹.

7. ANEXOS

Fisiopatología de la Fibrosis Quística

I: FISIOPATOLOGIA DE LA FIBROSIS QUÍSTICA.

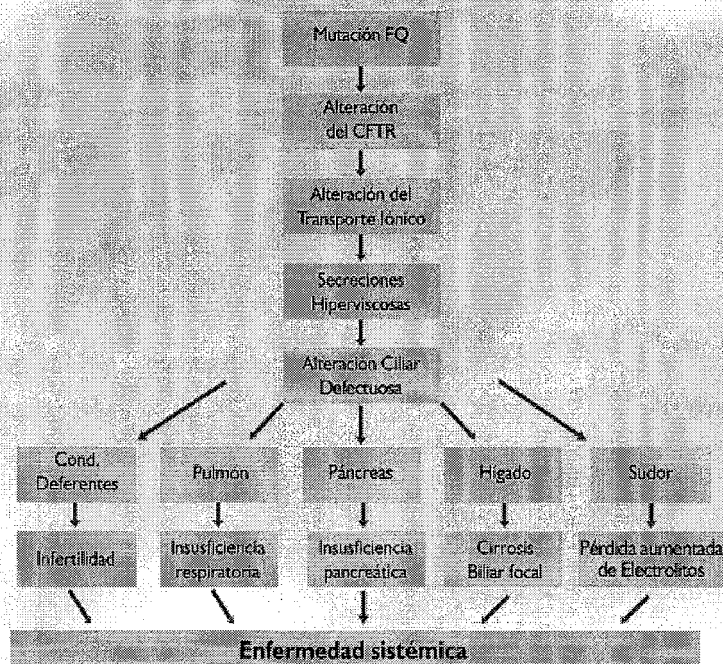


Gráfico N° 01: GPC Fibrosis Quística de Paraguay. 2009

ANEXO 02. Score de afectación clínica de Schwachman – Kulczicky en Fibrosis Quística

Score de Schwachman – Kulczicky Útil en evaluación anual.	
❖ Excelente estado clínico	86-100
❖ Buen estado clínico	85-71
❖ Leve compromiso	70-56
❖ Moderado compromiso	55-41
❖ Severo compromiso	< 40

Puntaje	Actividad General	Actividad Física	Nutrición	Hallazgo Rx
25	Actividad normal completa, asistencia escolar periódica	Sin tos, MV presente SRA, FC y FR normal, buena postura	Peso y talla > p 25. Depositiones normales, buena masa muscular y Tono	Normal, campos limpios
20	Falta tolerancia, cansado al final del día, buena asistencia escolar	Tos ocasional, FC normal, hiperinsuflación mínima, MP presente SRA, sin hipocratismo	Peso y talla p 15 y 20, deposiciones levemente anormales, buena masa muscular y tono	Acentuación mínima de imágenes broncovascular, hiperinsuflación inicial
15	Descansa en forma voluntaria, se cansa fácilmente post-ejercicio, regular asistencia escolar	Tos ocasional y sibilancias, aumento FR, hiperinsuflación leve, hipocratismo inicial	Peso y talla > p 3, deposiciones frecuentemente anormales, abundantes y pastosas, distensión abdominal mínima, tono muscular y masa disminuida	Hiperinsuflación leve, aumento de imágenes broncovasculares, atelectasias aisladas
10	Enseñanza en domicilio, disnea posterior a caminata corta, descanso frecuente	Tos frecuente, generalmente productiva, hipocratismo moderado, hiperinsuflación moderada, sibilancias y crujidos, retracción	Peso y talla < p 3, deposiciones abundantes. Distensión abdominal leve a moderada. Masa muscular y tono francamente reducidos	Hiperinsuflación moderada, atelectasias difusas y áreas de infección. Bronquiectasias mínimas
5	Ortopnea, se mantiene en cama o sentado	Taquipnea, taquicardia, crisis tos sévera, crujidos extensos. Cianosis, signos de insuficiencia cardíaca, hipocratismo sévero	Malnutrición marcada, abdomen protuberante, prolapso rectal, deposiciones abundantes y esteatorreicas	Hiperinsuflación severa, atelectasia lobar y bronquiectasias, nódulos y quistes, neumotórax, cardiomegalia

Schwachman H & Kulczycki LL. Long-term study of 105 patients with cystic fibrosis. Am J Dis Child 1959; 9:6-15. FC: Frecuencia cardíaca. FR: Frecuencia respiratoria. MV: Murmullo vesicular. SRA: Sin ruidos agregados.

ANEXO 03. Puntaje Radiológico de Brasfield

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

Brasfield D. Hicks G. Soong S. Tiller RE. The chest roentgenogram in cystic fibrosis: a new scoring system. Pediatrics 1979;63:24-29. Brasfield D. Hicks G. Soong S. Peters J. Tiller RE. Evaluation of scoring system of the chest radiograph in cystic fibrosis: a collaborative study. Am J Roentgenol 1980;134:1195-1198.

ANEXO 04. Puntaje Tomográfico de Bhalla del compromiso pulmonar en Fibrosis Quística

PUNTAJE TOMOGRÁFICO DE BHALLA.				
	0	1	2	3
Gravedad de las bronquiectasias (BQ)	Ausente	Leve	Moderado	Severo
Engrosamiento peribronquial (nº Segmentos)	Ausente	Leve	Moderado	Severo
Extensión de BQ (nº segmentos)	Ausente	1 - 5	6-9	> 9
Extensión tapones mucosos (Nº segmentos).	Ausente	1 – 5	6-9	> 9
Saculaciones o abscesos	Ausente	1 - 5	6-9	> 9
Generaciones bronquiales afectadas	Ausente	Hasta la 4ª	Hasta la 5ª	Hasta la 6ª y dista
Nº de bullas	Ausente	Unilateral (no más de 4)	Bilateral (no más de 4)	> 4
Enfisema (nº segmentos).	Ausente	1 -5	> 5	-
Colapso/consolidación	Ausente	Subsegmentaria	Segmentaria/lobular	-

ANEXO 05: Dosis de antibióticos en infección respiratoria en Fibrosis Quística
Dosis de antibióticos en infección respiratoria en Fibrosis Quística

Antibiótico	Dosis	Vía de adm.	Frecuencia(h)
Penicilinas			
Amoxicilina	50-100 mg/kg/día	Oral	8
Amoxicilina-ac.	40-80 mg/kg/día	Oral	8
Clavulánico	100 mg/kg/día	I.V	8
Cloxacilina	100 mg/kg/día	I.V	6
	50 mg/kg/día	Oral	6
Piperacilina/ ticarcilina	300 mg/kg/día	I.V	6
Cefalosporinas			
Cefuroxima	30 mg/kg/día	Oral	12
Ceftazidima	200 mg/kg/día	I.V	8
Cefepime	150 mg/kg/día	I.V	8
Otros betalactámicos			
Aztreonam	150 mg/kg/día	I.V	6
Imipenen	50-100 mg/kg/día	I.V	6
Meropenem	60-120 mg/kg/día	I.V	6-8
Aminoglucósidos			
Amicacina	20-30 mg/kg/día	I.V	24
Gentamicina	6-15 mg/kg/día	I.V	24
Tobramicina	5-10 mg/kg/día	I.V	24
Tobramicina	300 mg/kg/día	Inhalado	12
Otros antibióticos			
Ciprofloxacina	20-40 mg/kg/día	Oral	12
	10-20 mg/kg/día	I.V	12
Colimicina	1-2 x 10 ⁶ U	Inhalado	12
Trimetropin-	6 mg/kg/día	Oral	12
Sulfametoxazol	10 mg/kg/día	I.V	12
Vancomicina	60 mg/kg/día	I.V	12

Fuente: GPC Fibrosis Quística. Paraguay 2009.

Anexo 06. Interacciones entre Antibióticos y Otros Medicamentos y Efectos Adversos

Antibiótico	Interactúa con	Efecto
Aminoglucósidos ¹	Amfotericina B, furosemda, cefalotina, ácido etacrínico, polimixina, ciclosporina, cisplatino y vancomicina	Aumento de nefro y ototoxicidad
	Bloqueantes neuromusculares	Aumenta riesgo de bloqueo neuromuscular durante anestesia
Carbapenemes	Probenecid	Reduce la eliminación urinaria de carbapenemes retardando su eliminación
	Ácido valproico	Meropenem reduce los niveles séricos de ácido valproico
Cefalosporinas	Aminoglucósidos	Aumenta nefrotoxicidad
	Ciclosporina	Aumenta nivel de ciclosporina con ceftriaxona
	Furosemda	Aumenta nefrotoxicidad
	Probenecid	Aumenta niveles de cefalosporinas
Clindamicina	Relajantes musculares	Aumenta la acción miorelajante
	Loperamida, caolina, pectina	Aumenta riesgo de colitis pseudomembranosa
	Cloranfenicol	Antagonismo
	Macrólidos	Antagonismo, desarrollo de resistencia cruzada
Cloranfenicol	Anticoagulantes orales	Aumenta TP
	Sulfonilureas	Aumenta efecto hipoglucemiante
	Barbitúricos, fenitoína, rifampicina, etionamida, ciclofosfamida	Disminuye el metabolismo y aumenta la vida media de estos fármacos
	Paracetamol, cimetidina	Aumenta el riesgo de toxicidad del cloranfenicol

Fuente: Guía para el tratamiento de las enfermedades infecciosas. OPS.OMS

Anexo 07: Efectos Adversos

Antibiótico	Reacción adversa
Aminoglucósidos	Nefrotóxico; ototóxico coclear y vestibular; y bloqueo neuromuscular*
Carbapenemes	Convulsiones, más frecuentes con imipenem, ocurren sobre todo en individuos con alteraciones del sistema nervioso (también pueden ocurrir con meropenem o ertapenem) o con disminución de la función renal; hipersensibilidad inmediata, en ocasiones se origina en reacción cruzada con penicilinas; náuseas y vómitos; ¹ aumento en la aspartato transaminasa y/o la alanina transaminasa; flebitis leve cuando se aplica por vía endovenosa
Cefalosporinas	Reacciones de hipersensibilidad: eritema maculopapuloso, urticaria, prurito, anafilaxia o angioedema, enfermedad del suero ² , eosinofilia; neutropenia reversible, trombocitosis, hipoprotrombinemia, disminución en la agregación de plaquetas; aumento en las enzimas hepáticas; diarrea con o sin relación con <i>Clostridium difficile</i> ; nefritis intersticial. Superinfección por candida. En ocasiones, tromboflebitis cuando se usa por vía endovenosa
Cloranfenicol	Depresión reversible de la médula ósea caracterizada por reticulocitopenia y/o anemia y/o leucopenia y/o trombocitopenia relacionada con la dosis; o más raramente, anemia aplásica tardía no relacionada con la dosis, pero potencialmente fatal.
Etambutol	Pérdida de la agudeza visual por neuritis óptica, neuritis periférica en las piernas.
Glucopéptidos	La infusión rápida de vancomicina puede originar síntomas de anafilaxia incluyendo hipotensión, disnea y urticaria acompañada de rubicundez de la cara y cuello así como dolor y espasmo muscular en el pecho y espalda. La vancomicina también puede producir vértigo, mareo, fiebre, náusea y escalofríos además de dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens Johnson, vasculitis y

Fuente: Guía para el tratamiento de las enfermedades infecciosas. OPS.OMS

Anexo 08. Antibioterapia Inhalada en Fibrosis Quística

Antibioterapia Inhalada en Fibrosis Quística

Antibióticos nebulizados	Dosis cada 12 h	Preparación
Colistimetato de sodio GES [®] /Promixin [®] *	1-3 millones (M)	1 M + 4 ml de SF 2 M + 2 ml de SF + 2 ml de AD
TOBI [®] (300 mg/5 ml) [†] ; Bramitob [®] (300 mg /4 ml) [†]	300 mg con ciclos alternos (on-off/28 días)	Sin diluir
Gentamicina ^{a,b}	80-160 mg	Hasta 4 ml de SF
Ceftazidima ^{a,b}	500-1000 mg	Hasta 4 ml de SF
Amikacina ^{a,b}	500 mg (250 mg en niños)	Hasta 4 ml de SF
Aztreonam ^{a,b}	500-1000 mg	Hasta 4 ml de SF
Ampicilina ^a	500-1000 mg	5 ml de agua para inyección
Vancomicina ^a	250 mg-5 mg/kg	500 mg diluidos en 8 ml AD
Anfotericina B ^b	25 mg	Disolver vial 50 mg en 12 ml de agua estéril

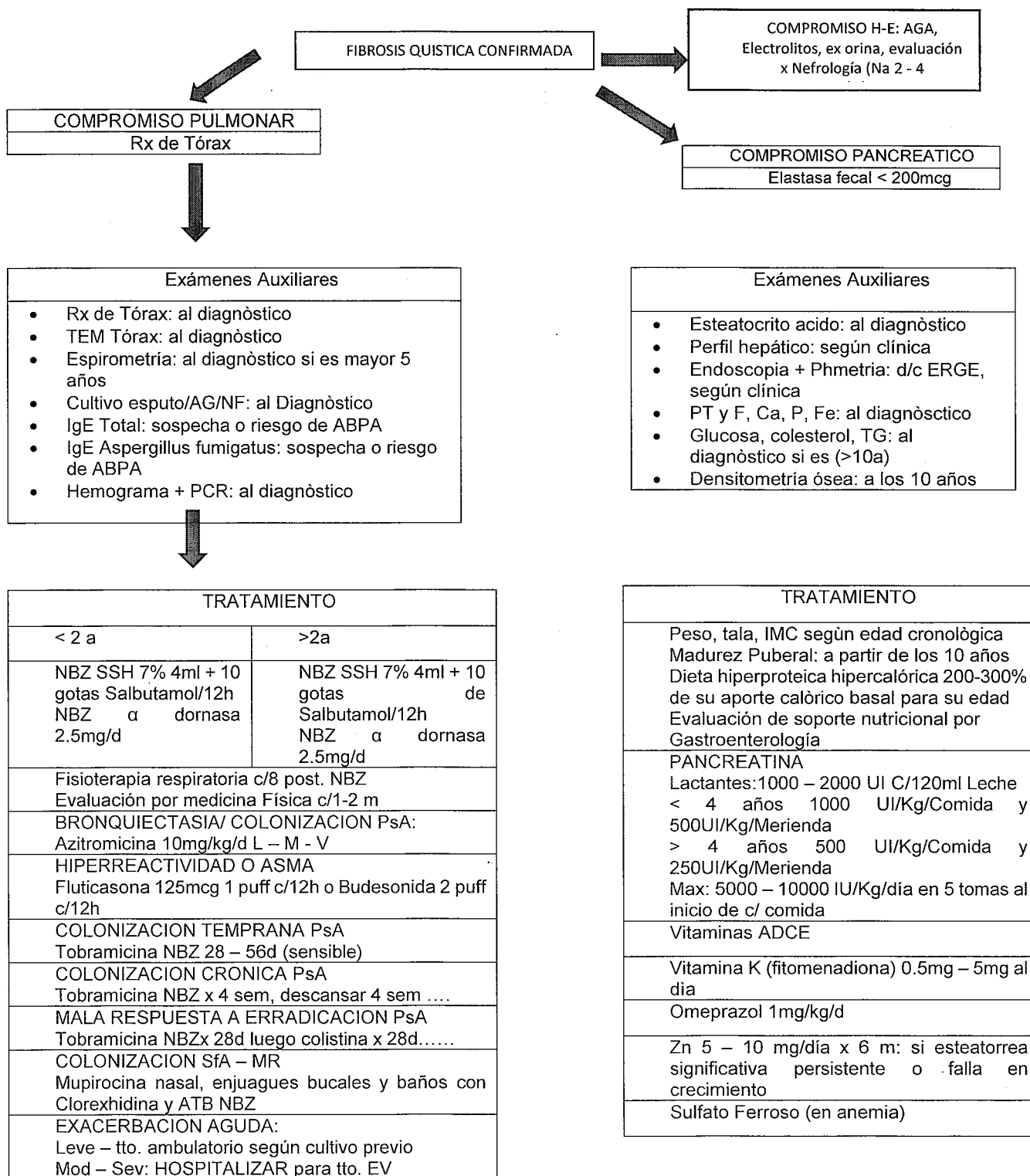
AD: agua destilada SF: suero fisiológico.

^aUsados para *Pseudomonas aeruginosa*.

[†]Formulaciones intravenosas de los antibióticos usados para nebulización.

Fuente: Antibioticoterapia Inhalada en Fibrosis Quística. Arch Bronconeumol. 2011;47(Supl 6):14-18

ANEXO 09. FLUXOGRAMA RESUMIDO DEL MANEJO INTEGRAL DEL NIÑO CON FIBROSIS QUÍSTICA RECIÉN DIAGNOSTICADO, ATENDIDO EN EL SERVICIO DE NEUMOLOGÍA DEL INSN - BREÑA



ANEXO 10. EXÁMENES AUXILIARES EN EL SEGUIMIENTO DE LOS NIÑOS CON FIBROSIS QUÍSTICA, EN EL SERVICIO DE NEUMOLOGÍA – INSN BREÑA

	LACTANTE (0 – 1 año)	PREESCOLAR (2 - 5 años)	ESCOLAR (5 – 12 años)	ADOLESCENTE (12 – 18 años)
EVALUACIÓN RESPIRATORIA				
FUNCIÓN PULMONAR			Cada 6m o exacerbación	Cada 6m o exacerbación
ESPIROMETRIA			Cada 6m o exacerbación	Cada 6m o exacerbación
OSILOMETRIA		Cada 6m o exacerbación		
RADIOGRAFIA DE TORAX	Cada año o exacerbación	Cada año o exacerbación	Cada año o exacerbación	Cada año o exacerbación
TOMOGRAFIA DE TORAX		A partir 3 años, c/ 2años	Cada 2 años	Cada 2 años
CULTIVO DE ESPUTO O HISOPADO FARINGEO	Bimensual o exac	Bimensual o exac	Bimensual o exac	Bimensual o exac
BK ESPUTO O ASPIRADO GÁSTRICO	Exacerbación	Exacerbación	Cada 6m	Cada 6m
IgE SÉRICA TOTAL			A partir 6 años, cada exacerbación	A partir 6 años, cada exacerbación
IgE ESPECÍFICA ASPERGILOS FUMIGATUS			A partir 6 años, cada exacerbación	A partir 6 años, cada exacerbación
EVALUACIÓN GASTROINTESTINAL				
ESTEATOCRITO ÁCIDO	C/6m, exac o sospecha falla al tto	C/6m, exac o sospecha falla al tto	C/6m, exac o sospecha falla al tto	C/6m, exac o sospecha falla al tto
ELASTASA FECAL	Al diagnóstico y anual si es previamente negativo	Al diagnóstico y anual si es previamente negativo	Al diagnóstico y anual si es previamente negativo	Al diagnóstico y anual si es previamente negativo
PERFIL HEPATICO: TGO, TGP, GGT, FA, BILT Y BILF, ALBUMINA	C/ año o exacerbación	C/ año o exacerbación	C/6m o exacerbación	C/6m o exacerbación
ECOGRAFIA ABDOMINAL	Anual o criterio médico	Anual o criterio médico	Anual o criterio médico	Anual o criterio médico
ENDOSCOPIA Y/O PHMETRIA	Sospecha de ERGE	Sospecha de ERGE	D/C ERGE o según clínica	D/C ERGE o según clínica
EVALUACIÓN RENAL				
UREA Y CREATININA	C/ año o exacerbación	C/ año o exacerbación	C/ año o exacerbación	C/ año o exacerbación
EVALUACIÓN ENDOCRINOLÓGICA METABÓLICA				
TEST DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA			A partir 10 años y anual	Cada año o exacerbación
HB GLICOSILADA			A partir 10 años y anual	Cada año o exacerbación

GUÍA TÉCNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA FIBROSIS QUÍSTICA EN PEDIATRÍA

GLUCOSA EN AYUNAS			A partir 10 años y anual	Cada año o exacerbación
DENSITOMETRIA ÓSEA			A partir 10 años y anual	Cada año
CALCIO		Cada año	Cada 6 meses	Cada 6 meses
FÓSFORO		Cada año	Cada 6 meses	Cada 6 meses
PERFIL LIPÍDICO			Cada año	Cada año
EVALUACIÓN DEL MEDIO INTERNO				
ELECTROLITOS (Na, K, Cl)	Cada 6 meses	Cada 6 meses		
GASES ARTERIALES	C/Exacerbación	C/Exacerbación	C/Exacerbación	Cada año y exacerbación

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Castaños C, Pereyro S, Renteria F. Guía de diagnóstico y tratamiento de pacientes con fibrosis quística. Actualización 2009. Consenso (Citado 20 octubre 2019), disponible en: <https://www.sap.org.ar/uploads/consensos/gu-iacutetea-de-diagn-oacutestico-y-tratamiento-de-pacientescon-fibrosis-qu-iacutestica-actualizaci-oacuten.pdf>
- 2 Abensur R, Vicente L. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis. J Bras Pneumol. 2017;43(3):219-245
- 3 Ministerio de Salud. Guía de consulta rápida. Fibrosis quística, aspectos broncopulmonares. Santiago: minsal, 2016. (Citado 15 octubre 2019). Disponible en: https://diprepe.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2017/07/Gu%C3%ADa-de-consulta-r%C3%A1pida-Fibrosis-Qu%C3%ADstica-2016.pdf
- 4 Foundation CF. Patient Registry 2008 Annual Report. Bethesda, Maryland: Cystic Fibrosis Foundation; 2009. (Citado 18 octubre 2019). Disponible en: <https://www.cff.org/Research/Researcher-Resources/Patient-Registry/2017-Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf>
- 5 Gartner S, Moreno A, Cobos N. Tratamiento de la enfermedad respiratoria en la fibrosis quística. En: Cobos N, Pérez-Yarza EG, editores. Tratado de Neumología Pediátrica. 2.a ed. Madrid: Ergon; 2008.
- 6 Lentin E, López-Millán A, Lores M. Fibrosis quística: aumento de la sobrevida en un centro especializado a 10 años de seguimiento. Rev. chil. pediatr. vol.85 no.3 Santiago jun. 2014
- 7 Ruth Aquino, Ana Protzel, Juan Rivera, Hugo Abarca, Milagros Dueñas, Cecilia Nestarez, Nestor Purizaga, Benoit Diringer. Frecuencia de las mutaciones más comunes del gen CFTR en pacientes peruanos con fibrosis quística mediante la técnica ARMS-PCR. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2017;34(1):62-9.
- 8 Castellani C, Cuppens H, Macek JrM, et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. Journal of Cystic Fibrosis 2008; 7: 179-96.
- 9 Conway S, Balfour-Lynn IM, De Rijcke K, Drevinek P, Foweraker J, Havermans T, et al. European cystic fibrosis society standards of care: Framework for the cystic fibrosis centre. J Cyst Fibros. 2014;13(S1):S3-22.
- 10 Stern M, Bertrand DP, Bignamini E, Corey M, Dembski B, Goss CH, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Quality Management in cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2014;13(S1):S43-59.
- 11 Bournez M, Bellis G, Huet F. Growth during puberty in cystic fibrosis: a retrospective evaluation of a French cohort. Arch Dis Child. 2012;97(8):714-20.
- 12 Grosse SD, Rosenfeld M, Devine OJ, Lai HJ, Farrell PM. Potential Impact of Newborn Screening for Cystic Fibrosis on Child Survival: A Systematic Review and Analysis. J Pediatr. 2006 Sep;149(3):362-6

- 13 Fielbaum O. Manejo actual de la fibrosis quística. Rev. Med. Clin. Condes - 2017; 28(1) 60-71.
- 14 Garber E, Desai M, Zhou J et al. Barriers to Adherence to Cystic Fibrosis Infection Control Guidelines. Pediatric Pulmonology 2008; 43: 900.
- 15 Girón R, Salcedo A, Gómez-Punter R. Antibioterapia inhalada en la fibrosis quística. Arch Bronconeumol. 2011;47(Supl 6):14-18.
- 16 Guía Clínica: Fibrosis Quística. Programa de prevención de la Fibrosis Quística y del retardo Mental. Ministerio de salud Pública y Bienestar Social. Asunción, Paraguay. 2009. Disponible en:
<http://portal.mspbs.gov.py/piecito/wp-content/uploads/2015/06/Guia-FQ-16-09-2010.pdf>
- 17 Vásquez C, Colmenares A, Madero D, Jurado J. Guía de Práctica Clínica para la prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de Fibrosis Quística. Guía No. 38. Bogotá, Colombia 2014.
- 18 Spanish Cystic Fibrosis Registry : Annual Report 2016. (Citado 20 octubre 2019). Disponible en:
<https://fibrosisquistica.org/wp-content/uploads/2018/09/Report2016SpainFinal.pdf>
- 19 Escobar H, Sojo A, Gil D, Nadal J. Fibrosis quística. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica SEGHNP-AEP. p77-84
- 20 Dominique T, Braegger C, Colombo C. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. Clinical Nutrition xxx (2016) 1e21
- 21 Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA, Goss CH, Mogayzel PJ Jr, Willey-Courand DB, Bujan J, Finder J, Lester M, Quittell L, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. Am J Respir Crit Care Med 2007;176:957–969.
- 22 Prados C, Máiz L, Antelo C, Baranda F, Blázquez J, Borro JM, et al. Fibrosis quística: consenso sobre el tratamiento del neumotórax y de la hemoptisis masiva y sobre las indicaciones del trasplante pulmonar. Arch Bronconeumol. 2000; 36:411-6.
- 23 Schidlow DV, Taussig LM, Knowles MR. Cystic Fibrosis Foundation consensus conference report on pulmonary complications of cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol. 1993;15(3):187-98.
- 24 Stevens DA, Moss RB, Kurup VP, Knutsen AP, Greenberger P, Judson MA, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. State of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. Clin Infect Dis. 2003;37 Suppl 3:S225-64
- 25 Tratado de Fibrosis Quística. Ed. Justim S.L. España. 2012. (Citado 10 Octubre 2019). Disponible en:
https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/tratado_fibro_quistica.pdf
- 26 Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines Treatment of Pulmonary Exacerbations Patrick A. Flume¹, Peter J. Mogayzel, Jr.², Karen A. Robinson³, Christopher H. Goss⁴ Am J Respir Crit Care Med Vol 180. pp 802–808, 2009

- 27 van der Schans C, Prasad A, Main E. Chest physiotherapy compared to no chest physiotherapy for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000(2):CD001401. Epub 2000/05/05.
- 28 Zenteno D, Puppo H, Vera R, Torres R, Chug-Kuo, Salinas P, Prado F. Guías de rehabilitación pulmonar para niños con enfermedades respiratorias crónicas. *Rev Neumología Pediátrica*.2009.
- 29 Franch A. Recomendaciones Nutricionales en la Fibrosis Quística: Consenso 2005. Fundación “Sira Carrasco” para ayuda a la Fibrosis Quística. España. Disponible en: <http://www.fundacionfibrosisquistica.org/Consenso>. (Consulta 16/7/2009).
- 30 Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P, et al. European cystic fibrosis society standards of care: Best practice guidelines. *J Cyst Fibros*. 2014;13(S1):S23–42.
- 31 Benítez Maestre A, et al. Test del sudor, *An Pediatr Contin*. 2013;11(5):291-4.
- 32 Gómez de Agüero MI, García Hernández A, Gartner S y Grupo de Trabajo de Fibrosis Quística. Protocolo de diagnóstico y seguimiento de los pacientes con fibrosis quística *An Pediatr (Barc)*.2009; 71(3):250–264.
- 33 Flume P., Mogayzel P., Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines: Pulmonary Complications: Hemoptysis and Pneumothorax *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 182(3):298-306
- 34 Sheikh S, Zemel BS, Stallings VA, Rubenstein RC, Kelly A. Body Composition and Pulmonary Function in Cystic Fibrosis. *Front Pediatr* [Internet]. 2014 Apr 15;2:33. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fped.2014.00033/abstract>.
- 35 Elkins MR, Robinson M, Rose BR, Harbour C, Moriarty CP, Marks GB, et al. National Hypertonic Saline in Cystic Fibrosis (NHSCF) Study Group. *N Engl J Med*.2006; 354:229–40.
- 36 Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, Burns J L, Quittner AL, Cibene DA , et al. Azitromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003; 290:1749–56.
- 37 Connett GJ, Lucas JS, Atchley JT, Fairhurst JJ, Rolles CJ .Colonic wall thickening is related to age and not dose of high strength pancreatin microspheres in children with cystic fibrosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999; 11(2):181-3.
- 38 O’Riordan SMP, Robinson PD, Donaghue KC, Moran A. Management of cystic fibrosis-related diabetes. *Pediatric Diabetes* 2008; 9 (Part I): 338–344.
- 39 Bridges N. Growth and puberty. In: Bush A; Bilton D; Hodson M., editor. *Hodson and Geddes’ Cystic Fibrosis*. Fourth Edi. CRC Press; 2015.
- 40 Consenso Chileno para la Atención integral de Niños y Adultos con Fibrosis Quística. *Neumology Pediatric* 2020; 15 (4): 429-483.
- 41 Cribado Neonatal de Fibrosis Quística. Gloria G. *An Pediatr Contin*. 2014; 12 (1): 34-8.

- 41 Cribado Neonatal de Fibrosis Quística. Gloria G. An Pediatr Contin. 2014; 12 (1): 34-8.
- 42 Norma Técnica de Salud para el Tamizaje Neonatal de Hipotiroidismo Congénito, Hiperplasia Suprarrenal Congénita, Fenilcetonuria, Fibrosis Quística, Hipoacusia Congénita y Catarata Congénita. R.M. N° 558-2019/MINSA.
- 43 Mastella G, Rainisio M, Harms HK, Hodson ME, Koch C, Navarro J, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. A European epidemiological study. Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. Eur Respir J. 2000;16(3):464-71.
- 44 Wilson RD et al: Cystic fibrosis carrier testing in pregnancy in Canada. J Obstet Gynaecol Can 2002; 24: 644-51.
- 45 Serban D, Florescu P, and Miu N. Fibrosing Colonopathy Revealing Cystic Fibrosis In A Neonate Before Any Pancreatic Enzyme Supplementation. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2002; 35(3): 356
- 46 Guía de Diagnóstico y Tratamiento: Asma Bronquial en Niños > 6 años. Actualización 2021. Arch Argentina Pediatric 2021; 119 (4): S123-S158.
- 47 Consenso Chileno para la Atención integral de Niños y Adultos con Fibrosis Quística. Neumology Pediatric 2020; 15 (4): 429-483.
- 48 McIlwaine M, ET AL. Positive expiratory pressure physiotherapy for airway clearance in people with cystic fibrosis, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2019.
- 49 Esther Quintana-Gallego, ET AL. Tratamientos reparadores de la proteína CFTR en la fibrosis quística. páginas 146-150 (Abril 2014).
- 50 Dra. Diana De la Hoz, ET AL. Moduladores CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator): presente y futuro en la terapia de fibrosis quística. Revisión. Arch Argent Pediatr 2019;117(2):e131-e136.
- 51 Pierre-Régis Burgel, Anne Munck, Isabelle Durieu. Real-Life Safety and Effectiveness of Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2020 Jan 15;201(2):188-197.
- 52 Carlo Castellani, Alistair J.A. Duff, Scott C. Bell. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. Journal of Cystic Fibrosis, 2018. doi.org/10.1016/j.jcf.2018.02.006.
- 53 Aprobación de Trikafta, Fundación de Fibrosis Quística, 9 de junio de 2021.
- 54 Guía de diagnóstico y tratamiento de pacientes con fibrosis quística. Actualización, Arch Argent Pediatr 2021;119(1):S17-S35.
- 55 Dominique Turck, ET AL. Directrices ESPEN-ESPGHAN-ECFS sobre cuidados nutricionales para bebés, niños y adultos con fibrosis quística. Nutrición clínica (2016).
- 56 Wolfram Haller, ET AL. Fibrosis quística: una actualización para los médicos. Parte 2: Manifestaciones hepatobiliares y pancreáticas. Revista de gastroenterología y hepatología 29 (2014) 1954–1962.

- 57 Wolfram Haller, ET AL. Cystic fibrosis: An update for clinicians. Part 1: Nutrition and gastrointestinal complications. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 29 (2014) 1344–1355.
- 58 Robert D Baker ET AL. Fibrosis quística: problemas nutricionales. Agosto 2021.
- 59 Granados A., et al, Cystic fibrosis related diabetes: Pathophysiology, screening and diagnosis. *Journal of Cystic Fibrosis* 18 (2019) S3-S9.
- 60 Moran A., et al, ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes* October 2018; 19 (Suppl. 27): 64–74
- 61 Cano M., et al, Diabetes en la fibrosis quística: una entidad diferente. *Endocrinología y Nutrición* 2015; 62 (1):38-44.
- 62 Larson K., Et al, Cystic fibrosis related diabetes: Medical management. / *Journal of Cystic Fibrosis* 18 (2019) S10-S18.
- 63 Robert D Baker, Et al, Cystic fibrosis: Nutritional issues, UPTO DATE, Sep 16, 2021.

Elaboración, redacción, revisión y metodología: Dr. Juan Carlos Torres Salas*.

Colaboradores:

Dr. Álex Untiveros Tello*, Dr. Héctor Núñez Páucar*, Dra. Mariela Zamudio Aquisé* Dra. Paola Pinto Ibarcena¹, Dra Martha Calagua Quispe¹, Dra Mary Oropeza Jiminez ²

Dra Rosselym Giraldo³, Dra Wendy López Alvarez³, Dr Sergio Vargas Carrillo³

(*) Médico Asistente del Servicio de Neumología del INSN – Breña

(1) Médico Asistente del Servicio de Endocrinología del INSN – Breña

(2) Médico Asistente del Servicio de Gastroenterología del INSN – Breña

(3) Médico Residente de Subespecialidad en Neumología Pediátrica del Servicio de Neumología del INSN – Breña

