

Consenso nacional de fibrosis quística

Ignacio Sánchez D.¹, M. Angélica Pérez H.²,
M. Lina Boza C.³, Viviana Lezana S., M Alejandra Vila I.,
Gabriela Repetto L.¹, M. Isabel Hodgson B.¹, Gloria Ríos M.²

I. INTRODUCCION

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad hereditaria letal, que se transmite de manera autosómica recesiva. Es más frecuente en los grupos de origen caucásico, alcanzando incidencias entre 1 en 2 500 a 1 en 4 000 RN vivos, según la constitución étnica de cada país^{1, 2}. En Chile no hay estadísticas sistemáticas, sin embargo se estima una incidencia aproximada de 1 en 4 000 RN. En los últimos años se ha registrado un aumento notable en el número de casos nuevos, en coincidencia con un aumento del número de pacientes referidos a los laboratorios especializados en esta enfermedad, sin embargo aún existe subdiagnóstico, estimándose en aproximadamente 60-80 los casos nuevos anuales^{3, 4}. Considerando el elevado número de pacientes que no son diagnosticados, y que no hay en Chile un tratamiento homogéneo para este grupo de niños, las Ramas de Broncopulmonar, Genética, Nutrición y Gastroenterología de la Sociedad Chilena de Pediatría, junto al grupo asesor de Kinesiología de la Corporación de Fibrosis Quística, han llevado a cabo este trabajo de consenso en el manejo de esta enfermedad. En este documento se presentan los tópicos más importantes del diagnóstico, cuadro clínico, tratamiento,

complicaciones, evaluación y pronóstico de la enfermedad, enfatizando la importancia de su enfoque multidisciplinario¹⁻⁵.

La FQ es una enfermedad multisistémica, de evolución crónica, progresiva y letal, con una sobrevida dependiente del manejo multidisciplinario, sistemático y coordinado, el que debe ir incorporando los avances de la investigación clínica y genética. Las manifestaciones cardinales incluyen enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia pancreática exocrina y concentración elevada de electrolitos en el sudor. En más de la mitad de los pacientes el diagnóstico se sospecha por la presencia de síntomas respiratorios. La certificación del diagnóstico se realiza a través de la medición de electrolitos en sudor, mediante el método tradicional de pilocarpina cuantitativa o por medio del análisis de la muestra recolectada a través de un capilar y analizada por conductancia.

Los reportes de correlación genotipo-fenotipo han evidenciado una relación muy compleja, especialmente en el componente pulmonar de la FQ que es el más variable y menos predecible solo en base al genotipo. Por el contrario, el genotipo es un buen predictor de la función exocrina pancreática. La alteración de la función del canal de cloro lleva a la deshidratación de las secreciones

1. Ramas de Broncopulmonar, Genética, Nutrición y Gastroenterología. Sociedad Chilena de Pediatría.

Colaboradores:

Dres. Oscar Fielbaum⁴, Isabel Largo⁵, Leonardo Véjar⁷, Ricardo Kogan², Isabel Valdés⁵, Teresa Param⁸, Ida Concha⁹, Luis Astorga⁴, Ernesto Guiraldes¹, Jonny Wenger⁴, Mónica González⁵, Teresa Alarcón¹³, José Luis Roessler¹⁴, Armando Díaz⁵, Eduardo Chávez³, Alfredo Peña⁷, Miriam Betancourt¹⁰, Marisol Mediavilla¹¹; M. Luisa González, Felipe Rojas, Helena Poggi M¹, Nora Riveros¹², Isabel Avendaño⁴, Verónica Marín⁴, Lorena Rodríguez⁵.

Hospitales: Universidad Católica¹, Exequiel González Cortés², San Borja-Arriarán³, Luis Calvo Mackenna⁴, Roberto del Río⁵, Gustavo Fricke⁶, Sótero del Río⁷, Regional de Temuco¹⁰, Valdivia¹¹, Padre Hurtado⁹, Militar⁸, Instituto de Ciencias Biomédicas, Universidad de Chile¹², Félix Bulnes Cerda¹⁴.

de las glándulas exocrinas de las vías respiratorias, páncreas, intestino, vasos deferentes, etc y a la eliminación de sudor con altas concentraciones de cloro y sodio. El resultado final de la enfermedad es el desarrollo de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia pancreática, desnutrición secundaria e infertilidad. Dado que el daño pulmonar se va produciendo progresivamente a partir del nacimiento, el diagnóstico precoz y el enfoque del manejo respiratorio y nutricional es crucial para mejorar el pronóstico de estos pacientes⁶⁻⁸.

El promedio de sobrevida actual en Chile alcanza a no más de 12 años, lo que contrasta con lo observado en pacientes de países desarrollados que tienen un programa de manejo de la enfermedad y llegan a un promedio de 35 a 40 años de vida, integrándose a una vida relativamente normal. Se ha realizado un catastro de los pacientes con fibrosis quística de la Región Metropolitana, V Región, Temuco y Valdivia, registrándose 190 pacientes, controlados en los hospitales: San Borja-Arriarán, Luis Calvo Mackenna, Universidad Católica, Exequiel González Cortés, Roberto del Río, Sótero del Río, Gustavo Fricke, Temuco y Valdivia. Considerando la incidencia estimada en Chile, con un promedio de sobrevida de 12 años, deberían existir aproximadamente 400 niños con FQ, por lo que el subdiagnóstico es superior a 50%^{9, 10}.

II. ASPECTOS GENÉTICOS

a) *Conceptos generales, el gen y la proteína CFTR:*

El gen responsable de la FQ fue clonado en 1989 y codifica para la proteína denominada reguladora de conductancia transmembrana de la FQ (CFTR). Este gen está ubicado en el brazo largo del cromosoma 7, posee 27 exones, un tamaño aproximado de 230 kilobases (Kb) y produce un ARN mensajero de 6,5 kb. El producto normal del gen es una proteína de membrana de 1 480 aminoácidos, que funciona como canal de cloruro regulado por AMP cíclico y que se expresa casi exclusivamente en las células de los epitelios secretores. Su estructura comprende dos dominios transmembrana (TM), dos regiones citoplasmáticas que unen ATP (NBD) y un dominio con residuos suscepti-

bles a fosforilación por la proteína quinasa dependiente de AMPc (R). Los dominios transmembrana contribuyen a la formación del poro del canal, en tanto los dominios NBD y R regulan su actividad¹. La FQ es una condición de herencia autosómica recesiva. Esto implica que ambos padres de un niño con esta enfermedad son portadores (aunque existen excepciones, como la disomía uniparental) y, por lo tanto, tienen un riesgo de recurrencia de 25% para cada embarazo, y que cada hijo sano tiene 2/3 de probabilidades de ser portador. Desde un punto de vista poblacional, dada una frecuencia de la enfermedad de 1/4000 a 1/4500, 1 cada 32 personas sanas serían portadoras^{2,3}.

b) *Mutaciones causantes de FQ*

Hasta la fecha se han descrito más de 900 mutaciones asociadas a FQ, que en su mayoría son mutaciones puntuales o microdeleciones (1-84 pares de bases). Además, se han descrito alrededor de 200 polimorfismos (variaciones en la secuencia que no causan enfermedad). De acuerdo al consenso de 1998 de la *Cystic Fibrosis Foundation*, las mutaciones deben cumplir con los siguientes criterios: (1) causar cambios en la secuencia aminoacídica que afecte severamente la síntesis y/o función de la proteína, (2) introducir una señal de término prematura, (3) alterar los nucleótidos de los sitios intrónicos de maduración del ARNm o (4) generar una secuencia aminoacídica nueva que no ocurra en los genes normales de al menos 100 portadores de mutaciones para la FQ del mismo grupo étnico^{3, 4}.

El patrón y la frecuencia con que se presentan estas mutaciones dependen del origen étnico del paciente, encontrándose frecuencias variables en las distintas poblaciones. La mutación Δ F508 (deleción del aminoácido fenilalanina en la posición 508 de la proteína) es altamente prevalente en todas las poblaciones estudiadas y se encuentra en 30-80% de los alelos estudiados. El resto de las mutaciones muestran frecuencias inferiores al 3-5%, salvo en algunos grupos étnicos específicos.

Las mutaciones se han clasificado de acuerdo a la consecuencia que estas tienen sobre la proteína en 6 categorías: (I) síntesis defectuosa (por ejemplo, las mutaciones W1282X, G542X), (II) bloqueo en el proce-

samiento (ej: DF508), (III) defecto en la regulación del canal de cloro (ej: G551D), (IV) conductancia alterada del canal de cloro (ej: R334W, R117H), (V), disminución de síntesis (ej: 3849+10kb C>T) y (VI) disminución de la estabilidad de la proteína (ej: Q1412X). Las mutaciones de los grupos I, II, III y VI son consideradas "severas" y las de los grupos IV y V, "leves"⁷. La fibrosis quística tiene un fenotipo multisistémico complejo. Los estudios de correlación entre fenotipo y genotipo han demostrado que esta relación es más estrecha para la función del páncreas exocrino, de manera que la presencia de dos mutaciones "severas" se asocian con mayor frecuencia a insuficiencia pancreática. Por otra parte, una mutación "leve" actuaría en forma dominante sobre la función pancreática, aun en presencia de una mutación severa en el otro alelo. Esto es relevante para el clínico, pues el conocimiento precoz del genotipo de un paciente permite una intervención precoz en aquel que tenga 2 mutaciones severas. La correlación del genotipo con las manifestaciones del sistema respiratorio es, en general, pobre. Estas correlaciones no son estrictas y existen otros factores modificadores, tanto genéticos como infecciosos y ambientales^{7, 8-10}.

c) Aspectos técnicos y datos chilenos

Dado que la presencia de mutaciones causantes de FQ predice con un alto grado de certeza que un individuo tiene la enfermedad, se acepta actualmente el hallazgo de mutaciones en ambos alelos del gen CFTR como un criterio de diagnóstico en individuos sintomáticos. Sin embargo, es importante considerar que, a excepción de la DF508, la mayoría de las mutaciones se observa con muy baja frecuencia, lo que hace necesario estudiar un número grande de mutaciones para alcanzar un porcentaje aceptable de identificación, el que de acuerdo al consenso del NIH de 1997, debe alcanzar o superar el 90%. La tasa de detección de mutaciones depende del origen étnico del paciente, del número y del tipo de mutaciones estudiadas. Por ejemplo, el American College of Medical Genetics recomienda para *screening* poblacional, un panel específico de las 25 mutaciones con frecuencias alélicas > 0,1% en su población para lograr esta alta sensibilidad^{5, 8}.

Existen múltiples métodos de estudio para la identificación de mutaciones, así como varios ensayos comerciales disponibles. La mayor parte de ellos están basados en la reacción en cadena de la polimerasa o PCR que permite la amplificación de segmentos específicos del genoma, constituyendo el punto de partida para diferentes técnicas: análisis con enzimas de restricción, *dot blot* e hibridación con sondas alelo-específicas (ASO), *dot blot* reverso, análisis conformacional (SSCP), PCR alelo-específico (también denominado ARMS) y, aunque aún en desarrollo, tecnología con *microarrays*. Los laboratorios que realicen diagnóstico genético-molecular deberán elegir en forma apropiada el método y sobre todo el panel de mutaciones a analizar, en lo posible basándose en estudios poblacionales propios, y así reportar el porcentaje de identificación que alcanza el panel en el grupo étnico estudiado. Es importante que el laboratorio esté suscrito a un control de calidad externo y en lo posible esté acreditado para realizar este tipo de estudios^{5, 8}.

Los datos chilenos muestran que la DF508 también es la mutación más frecuente, correspondiendo al 25-50% de los alelos. Otras mutaciones encontradas hasta la fecha son G542X, W1282X, R1162X, R553X, G551D, R334W y 3849+10kbC>T⁴⁻⁷. Las dos últimas tienden a asociarse a fenotipos menos severos. Si bien la especificidad del análisis de mutaciones es extraordinariamente alta, la sensibilidad actual en nuestro país (así como en la mayoría de las poblaciones mixtas) no lo es, y en pacientes chilenos alcanza solo al 66% de los alelos usando un panel de 20 mutaciones⁹⁻¹⁰. Esto implica que el hallazgo de dos mutaciones patogénicas en un paciente confirma el diagnóstico, pero este no puede ser desechado en aquellos pacientes con ninguna o solo una mutación identificada. Los hallazgos clínicos y resultados del test de sudor ayudarán a establecer o descartar el diagnóstico de enfermo o portador⁸⁻¹⁰.

d) Usos del diagnóstico molecular en FQ

Conocidas las limitaciones, el análisis de mutaciones es recomendado en todo paciente con fibrosis quística o sospecha de ella por:

- la alta especificidad descrita previamente
- la posibilidad de un diagnóstico precoz, como es el caso del recién nacido con íleo meconial, prematuridad extrema u otra situación en que sea necesario diferir el test de sudor
- su utilidad para el consejo genético, pues actualmente es el único modo de establecer si otros miembros de la familia son portadores. Por ejemplo, si asumimos una frecuencia de 1/4 000, esto implica que cada hermano de un paciente con fibrosis quística tiene un riesgo *a priori* de 1/190 de tener a su vez un hijo con FQ, es decir, 20 veces mayor a la población general. Los familiares pudieran estar interesados en saber cuál es su riesgo real, y para ello es necesario conocer las mutaciones del probando. Es importante destacar que esto requiere consejo genético pre y postest, para que la decisión sea tomada con consentimiento informado y la interpretación de los resultados sea entregada en forma rigurosa. Por motivos éticos, no se recomienda realizar análisis de portación en menores de edad.
- la posibilidad de predecir de ciertas características fenotípicas como la función pancreática.
- la identificación de algunas mutaciones que son particularmente prevalentes (la variante 5T en el intrón 8 sola o en *cis* con la mutación R117H) en ciertas presentaciones "atípicas", como la ausencia congénita bilateral del *vas deferens*¹⁰⁻¹⁴.

III. CUADRO CLÍNICO

Las diferentes formas de presentación clínica se detallan en la tabla 1, las que se han dividido según el grupo etéreo de manifestación de los síntomas y signos clínicos. Si bien lo más característico es el compromiso pulmonar asociado a diarrea crónica, es importante recordar las otras formas de presentación, para evitar un subdiagnóstico. El compromiso de los diferentes sistemas se puede dividir en:

a) Enfermedad respiratoria

Es la responsable de la mayor proporción de morbimortalidad en FQ, y junto con la malabsorción, el modo más frecuente de presentación; la padece más del 95% de los

pacientes, aunque los grados de afectación son variables. En los niños menores de un año, es habitual la tos seca y repetitiva y en el examen físico, taquipnea persistente, aumento leve del diámetro anteroposterior del tórax, disminución de la expansión de este en su parte superior, persistencia de retracción intercostal y obstrucción bronquial. Es relativamente frecuente el diagnóstico de bronquiolitis u obstrucción bronquial recurrente con regular respuesta al tratamiento. Los niños mayores pueden presentar obstrucción bronquial, tos como síntoma constante, con secreciones mucosas purulentas. Hay grados variables de deformidad torácica, con aumento del diámetro anteroposterior. La auscultación del tórax es variable, en general sin ruidos agregados en los períodos intercríticos y con crepitaciones en las exacerbaciones infecciosas o en niños con compromiso severo.

En la enfermedad avanzada pueden demostrarse bronquiectasias, con hemoptisis o sin ella, uñas en vidrio de reloj y dedos en palillo de tambor, la cianosis es un signo tardío. La persistencia de cultivos con *Haemophilus influenzae* y/o *Staphylococcus aureus* en las secreciones bronquiales debe alertar al médico hacia el diagnóstico de la enfermedad y el hallazgo de *Pseudomonas aeruginosa* en los cultivos requiere en forma absoluta descartar FQ. En la Rx de tórax de pacientes con compromiso leve solo hay hiperinsuflación. Con mayor severidad, aparecen imágenes de bronquitis con áreas de consolidación en parches y luego típicas bronquiectasias en las variedades cilíndricas, varicosas y finalmente saculares; estos cambios aumentan con la progresión de la enfermedad¹⁹⁻²¹.

Enfermedad sinusal: en la mayoría de los pacientes con FQ es posible demostrar opacificación de los senos paranasales en las radiografías y algunos tienen síntomas de sinusitis crónica. Esta puede desencadenar exacerbaciones infecciosas en las vías aéreas inferiores, cefalea y complicaciones como el mucocoele. En todo paciente con poliposis nasal sin una causa clara debe descartarse FQ, ya que el 10-25% de los pacientes con FQ tienen pólipos.

b) Compromiso respiratorio infeccioso en FQ

- *Staphylococcus aureus*: cuando se encuentre en el tracto respiratorio deberá

Tabla 1

Criterios de sospecha diagnóstica en pacientes con fibrosis quística de acuerdo a su edad de presentación (OMS, 1995)

1. Recién nacidos y lactantes menores

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

2. Lactantes

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

3. Preescolares

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

4. Escolares

- Síntomas respiratorios crónicos inexplicados
- Pseudomona aeruginosa en secreción bronquial
- Sinusitis crónica, poliposis nasal
- Bronquiectasias
- Diarrea crónica
- Síndrome de obstrucción intestinal distal
- Pancreatitis
- Prolapso rectal, hepatomegalia

5. Adolescentes y adultos

- Enfermedad pulmonar supurativa crónica e inexplicada
 - Hipocratismo digital
 - Dolor abdominal recurrente
 - Pancreatitis
 - Síndrome de obstrucción intestinal distal
 - Cirrosis hepática e hipertensión portal
 - Retardo del crecimiento
 - Esterilidad masculina con azoospermia
 - Disminución de la fertilidad en mujeres
-

tenderse a su erradicación. En los primeros años de la vida es el patógeno predominante; a través de este invasor primario, la *P. aeruginosa* ve facilitada su entrada y posterior colonización. Ambos pueden coexistir, aunque el desarrollo abundante de esta última suele inhibir el crecimiento del *S. aureus*; cada paciente debe ser considerado individualmente para el tratamiento de las exacerbaciones por *S. aureus*. Deberá planificarse un uso racional de los antibióticos y por períodos de tiempo limitados.

- *Pseudomonas aeruginosa*: produce la infección pulmonar crónica más severa y se asocia a un deterioro progresivo de la función respiratoria. Los convivientes suelen ser portadores sanos de las mismas cepas. Su aparición por primera vez en las secreciones bronquiales es indicación de antibioticoterapia aunque no se encuentren indicadores de exacerbación. Si no es posible erradicarla, a los tres meses se deberá considerar al paciente colonizado²²⁻²⁵. En la mayoría de los pacientes, la infección es iniciada por cepas no mucoides y la transición a la variante mucoides se relaciona con el incremento de anticuerpos antipseudomonas. La producción de alginatos –exclusiva de la FQ– genera la presencia de formas mucoides de *P. aeruginosa*.
- *Burkholderia cepacia* (ex *Pseudomonas cepacia*): en general se asocia a un mayor y rápido deterioro de la función respiratoria, especialmente en adolescentes y adultos. Su incidencia es baja en Latinoamérica, tal vez por la corta edad de los afectados. Una vez aislada, debería indicarse tratamiento con antibióticos en aerosol o endovenosos, según antibiograma. A menudo es resistente a todos los antibióticos y fácilmente transmisible entre los contactos²⁶⁻²⁸.
- *Haemophilus influenzae*: puede producir colonización crónica y deterioro significativo de la función pulmonar. Es la bacteria más difícil de cultivar, tanto por sus altos requerimientos nutritivos como por la presencia de *P. aeruginosa*.
- Aspergilosis broncopulmonar (ABP): su incidencia varía entre el 0,6 y el 11%. Su detección precoz depende de una alta sospecha clínica y de la búsqueda sistemática, siendo el más común el *Aspergillus fumigatus*. Se investigará ante la

presencia de: sibilancias, fiebre, secreciones bronquiales espesas y oscuras, hemoptisis, eosinofilia, IgE elevada, con Rx tórax que demuestra infiltrados pulmonares > 1 cm de diámetro y colapso segmentario. El diagnóstico se realiza con IgE específica, anti-*Aspergillus* (RAST) elevadas (10-100 veces más) y *Aspergillus fumigatus* cultivado en secreciones. Tratamiento de en la ABP alérgica: corticoides sistémicos. En la ABP sistémica: en casos severos o recurrentes se puede emplear anfotericina B e itraconazol (si la función hepática es normal), según la gravedad y tipo de ABP²⁹⁻³¹.

c) Manifestaciones nutricionales y gastrointestinales

El compromiso pancreático comienza en la vida prenatal. La insuficiencia pancreática exocrina está presente en 80-85% de los pacientes con FQ. De aquellos con suficiencia pancreática, una proporción variable evoluciona hacia la insuficiencia, en especial los individuos que tienen la mutación DF 508. La actividad de lipasa es la más comprometida, pero también hay disminución de colipasa, fosfolipasa A, tripsina, amilasa y de la secreción ductal de agua y bicarbonato, lo que lleva a una maldigestión de grasas y en menor grado de proteínas. La mantención de un pH ácido en segmentos altos del intestino facilita la inactivación de la lipasa y favorece la precipitación de sales biliares, contribuyendo aún más a la maldigestión de grasas. Clínicamente puede evidenciarse como esteatorrea (deposiciones voluminosas, aceitosas y de muy mal olor), pero en ocasiones se presentan deposiciones semilíquidas, e incluso estas pueden tener aspecto normal.

El retraso pondoestatural, la desnutrición y algunas carencias específicas son manifestaciones clínicas frecuentes en los pacientes con FQ, e incluso pueden constituir la forma de presentación en lactantes menores. Este es el caso de la tríada de anemia, hipoalbuminemia y edema en niños con lactancia materna exclusiva, y también la presentación con alteraciones cutáneas derivadas de la carencia de ácidos grasos esenciales que suele ser confundida inicialmente con dermatitis seborreica. De acuerdo a datos recientes de la Fundación Internacional de FQ, un 20% de los niños

afectados presentan peso y/o talla por debajo del percentil 5 para la edad. El estado nutricional es un importante marcador de sobrevida en pacientes con FQ, ya que existe correlación entre el deterioro nutricional y el grado de compromiso de la función pulmonar. La malnutrición tiene un efecto deletéreo en los mecanismos de defensa, en la estructura pulmonar, en el control de la respiración y en la fuerza muscular, lo que se traduce en mayor fatigabilidad y menor calidad de vida; de aquí la importancia de un manejo nutricional adecuado, asociado a vigilancia nutricional periódica.

Los factores que intervienen en la patogenia del compromiso nutricional son múltiples, siendo los principales:

- **Malabsorción:** la insuficiencia pancreática es la causa más frecuente e importante de malabsorción. La malabsorción de grasas se produce cuando la actividad de lipasa cae por debajo de 10% de lo normal y se define como pérdida de grasa en heces mayor a un 15% en niños menores de 6 meses, y superior a un 7% en niños mayores. A esto también contribuye la menor disponibilidad de ácidos biliares por precipitación de estos debido al Ph ácido duodenal y por el aumento de la proporción de ácidos biliares conjugados con glicina, lo que dificulta la formación de micelas y empeora la digestión y absorción de grasas. La colestasia que puede presentarse desde el período neonatal, la cirrosis biliar focal y la resección intestinal debida a íleo meconial o a obstrucción de intestino distal pueden ser otros factores contribuyentes a la malabsorción. Secundario a la malabsorción puede existir un déficit de ácidos grasos esenciales que altere la composición de la membrana del enterocito comprometiendo los mecanismos de transporte. Además, el moco intestinal presenta una composición química anormal, con aumento de la consistencia aumentada por la alteración del flujo de agua, cloro y sodio desde las criptas, lo que condiciona un obstáculo adicional a la absorción de nutrientes.
- **Menor ingestión de alimentos:** solo al comienzo de la enfermedad se observa buen apetito, lo que permite compensar las pérdidas con una mayor ingesta, pero posteriormente la mayoría de los pacien-

tes presentan disminución del apetito y del consumo de alimentos debido a infecciones respiratorias, tos crónica y vómitos recurrentes. A esto también contribuye la esofagitis presente en pacientes con RGE y factores psicológicos.

- **Aumento de los requerimientos energéticos:** las mediciones del gasto energético de reposo (GER) en niños con FQ, usando calorimetría indirecta y medición de agua doblemente marcada, sugieren que estos niños tienen un incremento del gasto energético basal comparados con niños normales de la misma edad, aun en ausencia de enfermedad pulmonar. Sin embargo, al revisar distintas publicaciones destaca la poca homogeneidad en los resultados. El porcentaje de incremento descrito en relación a niños sanos varía entre 4% y 26%. Se ha demostrado que el GER (kcal/d) de los niños con FQ con compromiso pulmonar leve a moderado (no oxígeno dependientes), se encuentra normal o ligeramente aumentado en comparación a niños sanos. Esta diferencia descrita del GER podría deberse a factores tales como: presencia de infección, oxígeno dependencia y uso de salbutamol al momento de realizar la calorimetría. Se ha descrito además que el genotipo tendría relación con el GER. Los homocigotos para la mutación DF508 presentarían un aumento más marcado que los heterocigotos; estos últimos tendrían un GER muy similar al de niños sanos. Además, hay estudios que sugieren que el mecanismo de captación de calcio por la mitocondria dependiente del sistema de transporte de electrones (cadena respiratoria) sería más activo en pacientes con FQ. Existe una asociación entre GER y la masa libre de grasa; esta última es el principal factor predictor del GER lo que demuestra que el tejido magro es el componente de la masa corporal que más contribuye al gasto de energía. Esta relación sería más estrecha que la existente entre GER y relación peso/talla (P/T).

El gasto energético total (GET) que comprende el GER más el gasto por termogénesis de los alimentos, actividad física y crecimiento no es significativamente distinto al comparar pacientes con FQ y niños sanos, al parecer esto se debería a que los niños

con FQ presentan una disminución compensatoria de la actividad física. Sin embargo, algunos autores han reportado diferencias, con incrementos entre 25% y 27% del GET en pacientes con FQ.

Algunas de las formas de presentación más frecuentes de los problemas gastrointestinales son las siguientes:

– Ileo meconial

Cuadro obstructivo intestinal de aparición congénita y caracterizado por la presencia de contenido fecal denso y adherente en los últimos 10 a 30 cm del íleon con porción proximal dilatada y llena con meconio viscoso que dificulta la peristalsis. Está presente en el 10-15% de los pacientes con FQ y puede ser la primera manifestación de ella.

Cuadro clínico: corresponde a obstrucción de intestino delgado distal e incluye distensión abdominal, vómitos biliosos y ausencia expulsión de meconio. Dentro de las formas clínicas se cuentan: la complicada en que se agrega daño anatómico (vólvulo, atresia (secundaria a vólvulo prenatal), necrosis, perforación, peritonitis meconial) y la no complicada que se ve en la mitad de los casos. En niños mayores puede presentarse un cuadro equivalente a íleo meconial⁴³⁻⁴⁵. El estudio de imágenes incluye:

- Radiografía de abdomen simple: signos de obstrucción de intestino delgado distal, aspecto de vidrio esmerilado o espumoso en cuadrante inferior derecho, peritonitis meconial: calcificaciones finas y difusas, ausencia de aire a distal, flancos muy distendidos.
- Ecotomografía abdominal: múltiples asas de intestino delgado llenas de material muy ecogénico.
- Enema contrastado: menor rendimiento como imagen diagnóstica (microcolon + signos de obstrucción en intestino delgado). El procedimiento puede resolver por sí solo la obstrucción.

Tratamiento:

No quirúrgico: en casos no complicados se relata 40% de éxito (Acetilcisteína, Gastrografin (ditrizoato meglumina).

Quirúrgico: procedimiento según extensión del daño. No complicados: enterotomía + irrigación y resección + enterostomía. Com-

plicados: resección + anastomosis y resección + enterostomía.

Actualmente se tiende a efectuar anastomosis primaria salvo en peritonitis meconial c/s quiste mesentérico.

– Compromiso hepático y del tracto biliar

El compromiso hepático no es considerado común, pero el aumento en las expectativas de vida ha hecho aparecer esta complicación como más frecuente de lo esperado previamente. Una hepatomegalia asintomática o elevación de enzimas hepáticas debe hacer sospechar compromiso del hígado. La cirrosis biliar focal es altamente característica de FQ y la ictericia colestásica se reporta como una manifestación de FQ, sin embargo los casos documentados son escasos. El estudio debe estar enmarcado en el de la ictericia colestásica del lactante menor. La hepatomegalia se puede deber a esteatosis, la que no es alarmante, pero sí debe ser una alerta sobre el precario estado nutricional. En pacientes mayores se debe considerar la congestión hepática secundaria a cor pulmonale en el diagnóstico diferencial. Por otro lado, la hepatoesplenomegalia puede ser el primer indicio de un compromiso hepático avanzado. Dada la ausencia de compromiso hepatocelular, las pruebas de función hepática pueden ser normales. Si se encuentran alteradas debe obligar al estudio de otras entidades asociadas como hepatitis crónica activa o déficit de alfa 1 antitripsina. La tabla 2 presenta la frecuencia aproximada de las manifestaciones hepatobiliares en FQ. El manejo de la hemorragia variceal por hipertensión portal no difiere al de las várices por otras etiologías. Se ha sugerido esplenectomía asociado a shunt esplenorrectal como manera de disminuir el malestar y/o trastorno respiratorio, sin embargo se debe balancear el eventual *confort versus* el riesgo de la cirugía, susceptibilidad a infecciones neumocócicas y el estado de hipercoagulabilidad que sigue a la esplenectomía. Si bien no hay acuerdo en la literatura en relación al manejo de la colestasia con ácido ursodeoxicólico, existen trabajos que avalan el uso de este ácido biliar^{46, 47}. En el seguimiento de los pacientes se recomienda realizar exámenes de rastreo de compromiso hepático periódicamente (una vez al año), incluyendo transaminasas, fosfatasa alcalina y gamaglutamil transpeptidasa.

Tabla 2

Frecuencia aproximada de las
manifestaciones hepatobiliares en FQ

Condición	Frecuencia aproximada
Elevación asintomática de pruebas hepáticas	10 - 35%
Colestasia neonatal	< 2%
Esteatosis hepática y esteatohepatitis	20 - 60%
Cirrosis focal biliar	11 - 70%
Cirrosis multilobular	5 - 15%
Colelitiasis y colecistitis	1 - 10%
Microvesícula	30%
Colangitis esclerosante	< 1%
Estenosis de colédoco	< 2%
Colangiocarcinoma	raro

– Síndrome de obstrucción intestinal distal

Se denomina síndrome de obstrucción intestinal distal (antiguamente como equivalentes del íleo meconial, o *DIOS* en la literatura anglosajona) al espectro de síntomas y signos derivados de la anormal acumulación de contenido intestinal espeso en el íleon distal, ciego y/o colon derecho, produciendo una obstrucción parcial a total del lumen intestinal. Es una entidad exclusiva de los pacientes con FQ, en su mayoría con insuficiencia pancreática, compromete entre 15% y 20% de ellos en algún momento de su vida lo que va aumentando con la edad. La sintomatología es crónica o recurrente e incluye dolor abdominal cólico en el hemiabdomen inferior derecho como síntoma más común, asociado a pérdida de peso o anorexia. Se puede manifestar como episodios agudos o subagudos de obstrucción o pseudoobstrucción intestinal con vómitos y distensión abdominal. Una masa palpable en el hemiabdomen inferior derecho es un signo habitual en estos pacientes, explicado por la retención anormal del contenido intestinal, incluso en presencia de evacuaciones diarias, pero incompletas. Un porcentaje bajo puede complicarse con invaginación intestinal. El diagnóstico es fundamentalmente clínico, estará motivado por una sospecha clínica y la cronicidad de los síntomas. Se puede apoyar con una radiografía de abdomen o ecografía que demuestren la retención fecal localizada en el cuadrante inferior derecho.

El tratamiento debe responder a dos objetivos: evacuar el material retenido e impedir su reaccumulación. La evacuación inicial se efectúa mediante el uso de soluciones de irrigación intestinal isotónicas, como polietilenglicol ya sea administradas por boca o por sonda nasogástrica siempre que no existan signos de obstrucción completa. También se describe el uso oral de agentes mucolíticos como N-acetylcisteína al 10%. En los casos refractarios, los enemas evacuantes hipertónicos de uso radiológico como Hypaque en concomitancia con fluoroscopia, son de utilidad manteniendo una estricta vigilancia electrolítica y reposición de volumen. Ocasionalmente se debe recurrir a cirugía. Como tratamiento preventivo, debido a que las recurrencias son de regla, es fundamental optimizar la terapia enzimática con el fin de favorecer la buena degradación de los nutrientes. Se aumenta la ingesta de líquidos y de fibra dietética y se puede suplementar con ablandadores de deposiciones, como el aceite mineral entre otros. No está demostrada la utilidad de medicamentos procinéticos como cisaprida^{46,47}.

d) Aparato reproductor

Varones: El 95% son infértiles debido a la azoospermia por la ausencia congénita bilateral de los conductos deferentes. La esterilidad masculina puede ser una forma de presentación en adultos jóvenes, como ma-

nifestación única de la enfermedad, aún con prueba de sudor negativa.

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

IV. ESTUDIOS DE LABORATORIO PARA EL DIAGNÓSTICO DE FQ

a) *Test del sudor*

Para la realización de este examen se requiere un adecuado entrenamiento del tecnólogo a cargo de la ejecución de la técnica. Con el método de conductancia, los valores mayores a 60 mEq/l deben ser confirmados con el método cuantitativo, y en el diagnóstico de la enfermedad se requieren 2 exámenes alterados. Debe efectuarse la técnica de Gibson y Cooke (1959) o por medio de la medición a través de conductancia¹⁴⁻¹⁶.

Valores positivos: sodio y cloro: 60 o más mEq/l. Debe confirmarse con un segundo test de sudor.

Valores límites: sodio y cloro entre 40 y 60 mEq/l. En estos casos se debe repetir el test del sudor y si persiste elevado, está indicado el estudio genético. Si no se dispone de estudio genético, frente a una alta sospecha clínica, el paciente debe tratarse como FQ, para evitar su deterioro en la condición clínica¹⁶⁻¹⁸.

Valores falsos negativos: las principales causas son falla técnica, primer mes de vida, edema e hipoproteinemia, se debe repetir en caso de sospecha clínica. Hay que recordar que se han descrito mutaciones con test de sudor normal. La presencia de falsos positivos del test de sudor se puede deber a diversos cuadros clínicos, dentro de los que destacan: SIDA, insuficiencia adrenal, displasia ectodérmica, hipotiroidismo, hipoparatiroidismo, desnutrición severa, mucopolisacaridosis, entre otros¹⁶⁻¹⁸.

b) *Estudio genético*

De estar disponible debe efectuarse en todos los casos. Tiene utilidad pronóstica y permite proporcionar consejo genético a la familia. Se presentó en forma más completa en otra sección de este Consenso.

c) *Tamizaje neonatal*

Se basa en la determinación de niveles de tripsina inmunorreactiva en sangre, la cual está elevada cinco a diez veces el valor normal. Puede dar falsos positivos y falsos negativos, ayuda a un diagnóstico precoz, evitando el riesgo de compromiso nutricional de los primeros meses de vida. No se ha implementado en nuestro país¹³.

d) *Medición de diferencia de potencial nasal transepitelial, que aún no se hace en nuestro medio*

El diagnóstico se plantea frente a un paciente con un cuadro clínico compatible (enfermedad sinusal, pulmonar, gastrointestinal, azoospermia, síndrome de pérdida de sal, etc.), alteración de dos exámenes de electrolitos en sudor (> 60 mEq/l), e idealmente con certificación de estudio genético.

V. EXÁMENES PARA EVALUAR EL COMPROMISO DE LA ENFERMEDAD

a) *Radiografía de tórax*

Es un examen fundamental en los cuadros agudos y en la evaluación clínica del paciente estable. Debe efectuarse al ingreso, 1 vez al año y cada vez que se sospeche un cuadro de descompensación clínica.

b) *Función pulmonar*

Espirometría: Debe efectuarse a partir de los 5 a 6 años de edad (por adecuada colaboración del paciente), cada 6 meses. Esto permite evaluar la progresión de la enfermedad pulmonar, la efectividad del tratamiento y pesquisa precoz de descompensaciones subclínicas.

Volúmenes pulmonares: Deberá realizarse en forma anual, dependiendo del resultado de la espirometría. Permite una mejor evaluación de la mecánica pulmonar.

c) *Estudio de saturación arterial diurna y gases arteriales*

Se utiliza para evaluar la necesidad de oxigenoterapia domiciliaria. Además puede ayudar ante la sospecha de una exacerbación aguda.

d) *Estudio bacteriológico*

Debe tomarse muestra de espectoración espontánea del paciente o inducida por suero fisiológico hipertónico al 6% y apoyo de kinesiólogo, y su objetivo es pesquisar gérmenes patógenos en secreción bronquial. Se debe tomar cada tres meses en pacientes estables o cada vez que se presente una descompensación. Si existe duda sobre la muestra o el germen encontrado, se debe repetir.

e) *Estudio de síndrome de malabsorción y función digestiva*

La esteatorrea se puede evaluar con prueba de Van de Kalmer, o con esteatocrito ácido que es una prueba semicuantitativa. Este estudio se desarrolla en forma más completa en otra sección de este Consenso.

f) *Evaluación nutricional*

Antropometría (peso, talla, perímetro braquial, pliegue tricipital), hemograma, proteinemia, prealbúmina e idealmente medición de nivel plasmático de vitaminas.

g) *Exámenes generales frente a la sospecha de infección aguda*

Hemograma, VHS, test pack VRS, IF Adenovirus, etc.

VI. TRATAMIENTO

1. *Tratamiento de las manifestaciones respiratorias*

a) *Medidas de prevención:* Pese a que los pacientes con FQ no son más susceptibles a las infecciones que los niños normales de igual edad debido a la mayor repercusión clínica, son importantes las siguientes medidas preventivas:

- Administrar todas las inmunizaciones: plan de vacunación habitual más antigripal cada año, antihaemophilus, antihepatitis A. Según disponibilidad, administrar vacuna antineumocócica.
- Evitar la infección cruzada (salas de espera).
- Control ambiental.
- Educación del paciente y su familia.

b) *Kinesiterapia respiratoria*

Es uno de los pilares del manejo terapéutico de la Fibrosis Quística. El tratamiento kinésico respiratorio debe ser iniciado inmediatamente hecho el diagnóstico y realizado por kinesiólogos capacitados. En el último tiempo se han desarrollado nuevas herramientas terapéuticas que facilitan la independencia y la autonomía de la familia y del paciente escolar, adolescente y adulto, permitiéndole desarrollar una vida lo más normal posible. Las técnicas a utilizar dependerán de la edad del paciente y grado de compromiso del aparato respiratorio. En cuanto a la frecuencia, esta también variará de acuerdo a las características de cada paciente, sin embargo, se postula que esta debe ser una o dos veces por día y en aumentar en los periodos de crisis o sobreinfección^{15, 19}.

Es fundamental el manejo multidisciplinario de estos pacientes, para determinar en conjunto las estrategias terapéuticas más apropiadas para cada paciente. El principal objetivo de la kinesiterapia respiratoria es mantener y/o mejorar la relación ventilación/perfusión y obtener así un adecuado transporte de oxígeno a los tejidos. Los objetivos propuestos en la realización de KNT Respiratoria se resumen en la tabla 3.

Existen diversas técnicas que aumentan la depuración mucociliar así como ventilación pulmonar, dentro de las que se destacan:

- Kinesiterapia convencional: El kinesiólogo aplica una serie de técnicas entre las cuales incluimos: drenaje postural, vibración manual, percusiones torácicas o

Tabla 3

Objetivos propuestos en la realización de KNT respiratoria

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> - Permeabilizar la vía aérea - Controlar la obstrucción bronquial - Mantener una buena ventilación pulmonar - Mejorar la capacidad pulmonar total - Evitar las deformaciones torácicas y posturales - Favorecer y estimular la actividad física general y el deporte - Facilitar y estimular la integración de la familia al tratamiento |
|--|

clapping (la percusión es una técnica contraindicada en pacientes pediátricos con obstrucción bronquial), presiones y bloqueos, tos asistida, ejercicios respiratorios y generales

- Cuando el paciente puede cooperar en forma activa, a la kinesiterapia convencional podemos agregar la técnica del ciclo activo de la respiración, el cual consta de tres fases: fase de control respiratorio, fase de ejercicios de expansión torácica, técnica de espiración forzada.
- Además de la kinesiterapia convencional y del ciclo activo de la respiración se han desarrollado una serie de dispositivos mecánicos de presión positiva espiratoria: por ejemplo *PEP mask* que es una mascarilla con una válvula inspiratoria y otra espiratoria que ofrecen resistencias espiratorias variables. El nivel de presión espiratoria positiva es monitorizado a través de un manómetro. Tanto la resistencia, frecuencia y duración de su utilización se adaptan a las necesidades y condiciones de cada paciente; *Flutter VRP1*: El *Flutter* es un pequeño dispositivo en forma de pipa; el mecanismo de acción se produce al espirar a través del *Flutter* lo que genera impulsos de presión positiva oscilatoria en la vía aérea; vibradores manuales y chalecos vibradores. Se utilizan principalmente en niños mayores y adolescentes, en quienes permite una independencia con la KTR.
- Deportes y recreación: el niño deberá realizar actividad física y deporte tan pronto como le sea posible. Idealmente el niño debe realizar la práctica deportiva que le agrade, preparándolo físicamente para que pueda integrarse a cualquier

grupo sin inconvenientes. Deberá preferirse deportes aeróbicos con el objeto de mejorar la capacidad cardiorrespiratoria, mejorar la resistencia al esfuerzo físico, mejorar la postura y lograr un desarrollo armónico del cuerpo, mejorar la calidad de vida y la integración al medio. El equipo multidisciplinario evaluará las necesidades de cada paciente así como también las indicaciones y contraindicaciones del ejercicio físico y deporte.

c) Tratamiento antibiótico

Recientemente ha existido un marcado énfasis en la importancia del tratamiento precoz y agresivo de la infección bacteriana en los pacientes con FQ, en especial en los con diagnóstico reciente. La infección bacteriana crónica de la vía aérea ha sido reconocida como crítica en la patogenia de la enfermedad pulmonar en la FQ, y el tratamiento de la infección fue el componente clave en los regímenes terapéuticos iniciales. La emergencia de agentes más efectivos y de amplio espectro ha contribuido al aumento de la sobrevida de pacientes con FQ. La iniciación del tratamiento antibiótico para la exacerbación de la enfermedad pulmonar en los pacientes con FQ está usualmente basada en la presencia de síntomas y signos clínicos poco específicos. Típicamente la presentación clínica de exacerbación respiratoria está caracterizada por aumento de la tos, disnea y anorexia frecuentemente asociada con deterioro de la función pulmonar. La fiebre y la leucocitosis son relativamente poco frecuentes. La tabla 4 resume las indicaciones de tratamiento antibiótico²²⁻²⁵.

Tabla 4

Indicaciones clínicas y de laboratorio de tratamiento antibiótico en fibrosis quística

-
- Aumento de la tos
 - Cambio en el volumen, apariencia y color de la expectoración
 - Aumento de la frecuencia respiratoria o de la disnea
 - Nuevos hallazgos en la auscultación pulmonar
 - Nuevos infiltrados en la radiografía de tórax
 - Deterioro de los test de función pulmonar y/o saturación de O₂
 - Anorexia
 - Fatiga o disminución de la tolerancia al ejercicio
 - Fiebre
 - Nuevo patógeno bacteriano aislado
 - Leucocitosis y/o aumento de la VHS
-

El tratamiento antibiótico se basa en la identificación y el patrón de sensibilidad del patógeno aislado. Cuando no es posible identificar el germen causal el tratamiento antibiótico debe ser dirigido contra los patógenos característicos de la FQ según su sensibilidad. La vía de administración del antibiótico dependerá del patógeno bacteriano y su patrón de sensibilidad, del estado funcional del paciente y del curso clínico previo. En la gran mayoría de los casos el tratamiento puede comenzar por vía oral, y si no hay una respuesta adecuada, utilizar la hospitalización y la vía parenteral. Las diferentes opciones de tratamiento incluyen:

– Tratamiento antibiótico oral:

En las etapas iniciales de la enfermedad se puede iniciar tratamiento con la asociación de trimetropin/sulfametoxazol y amoxicilina/ácido clavulánico. Las fluoroquinolonas han probado ser útiles como tratamiento antibiótico oral en los pacientes con FQ. Las ventajas de estas son que están disponibles en forma oral, se concentran en las secreciones bronquiales y son activas contra la *Pseudomonas aeruginosa*. El ciprofloxacino ha sido la fluoroquinolona más estudiada en el tratamiento de la exacerbación pulmonar en FQ y se ha sugerido que sería equivalente al tratamiento antipseudomona parenteral, su principal indicación serían las exacerbaciones pulmonares leves. En cuanto a las infecciones por *Staphylococcus aureus*, el tratamiento ambulatorio de elección ha sido el uso de flucloxacilina. La tabla 5 resume las dosis de los antibióticos orales en fibrosis quística.

– Tratamiento antibiótico de mantención:

En general, no deben usarse tratamientos profilácticos, sin embargo hay excepciones que lo requieren. En situaciones especiales en pacientes colonizados con *Staphylococcus aureus* (SA) o *Pseudomonas aeruginosa* (PA), con recaída frecuente, mensual o cada 3 meses. Se puede utilizar cloxacilina o flucloxacilina (SA) o 2 semanas de nebulizaciones con gentamicina, alternada con ciprofloxacino oral 2 semanas (PA), dependiendo de la colonización. No hay trabajos que demuestren beneficios en usar antibióticos profilácticos, sin exacerbación y sin cultivos positivos, a pesar que la idea de postergar la colonización pudiera ser atractiva; por el contrario, hay evidencia de mayor riesgo de selección de cepas multirresistentes. Solo se justifica el uso de terapia inhalatoria como mantención, en casos definidos de infección crónica por *P. aeruginosa*²⁷⁻³⁰.

– Tratamiento antibiótico EV en el hospital:

El tratamiento de la exacerbación severa de la enfermedad pulmonar que involucra a *Pseudomonas aeruginosa* emplea dos antibióticos por vía EV. En general se usa la asociación de un aminoglucósido con una cefalosporina de 3ª generación o con una penicilina semisintética. Este esquema tiene como objetivo optimizar la eficacia clínica y disminuir el desarrollo de resistencia bacteriana. Si *Staphylococcus aureus* o *Haemophilus influenzae* están presentes se debe considerar el uso de una penicilina semisintética o una cefalosporina de 2ª o 3ª generación. Generalmente se requieren dosis mayores e

Tabla 5

Alternativas de antibióticos orales en fibrosis quística

Antibióticos	Dosis (mg/kg)	n de dosis (al día)	Patógenos
Ciprofloxacino	20-30	2	PA, SA, HI
Trimetropin/sulfametoxazol	10	2	PA,SA,HI
Flucloxacilina	50	2	SA

PA: *Pseudomonas aeruginosa*

SA: *Staphylococcus aureus*

HI: *Haemophilus influenzae*

Tabla 6

Tratamiento antibiótico parenteral en la exacerbación pulmonar de la FQ

Antibióticos	Dosis (mg/kg/d)	n de dosis al día	Patógenos
Aminoglucósidos			
Amikacina	20-30	2-3	PA, SA, HI
Tobramicina	6-15	2-3	PA, SA, HI
Penicilinas			
Cloxacilina	200	3-4	SA
Carbenicilina	750	4-6	PA, HI, SA
Cefalosporinas			
Ceftazidima	150-200	3	PA, Burkholdenia cepacia, HI
Medicamentos de 2ª elección:			
Imipenem	50-100 im/ev	4	PA, SA, HI
Aztreonam	150 im/ev	4	PA, HI
Vancomicina	30-40 im	2	SA
Clindamicina	30-40 oral	3-4	SA

intervalos más cortos entre las dosis para la mayoría de los antibióticos con el objeto de compensar la diferencias en el volumen de distribución y el *clearance* de estas drogas en los pacientes con FQ. La duración del tratamiento antibiótico es usualmente de 14 a 21 días, con el objeto de retornar al paciente al estado basal previo en términos de síntomas y función pulmonar. La tabla 6 indica las alternativas de tratamiento antibiótico en el paciente hospitalizado³⁰.

– Terapia inhalatoria

Se han usado varios tipos de antibióticos por vía inhalatoria, con la idea de aumentar sus concentraciones en el esputo y minimizar su toxicidad, siendo los más usados los aminoglicósidos. Los medicamentos más utilizados han sido: gentamicina (80-100 mg c/12 h), amikacina (250 mg c/12 h), tobramicina (300 mg c/12 h) y colistin (50 mg c/12 h). Los resultados más promisorios se han publicado en relación al uso de tobramicina (Tobi®), sin embargo el mayor problema es el costo mensual que lo hace inalcanzable para la mayoría de los pacientes (tabla 7).

En los últimos años ha adquirido especial importancia el uso de macrólidos (azitromicina, claritromicina), como terapia antiinflamatoria coadyuvante en el tratamiento del paciente con infección crónica secundaria a *Pseudomonas aeruginosa*; probablemente en un futuro cercano nuevos trabajos le asignarán la real indicación a esta novedosa línea de tratamiento.

d) Broncodilatadores

El uso de β_2 agonistas se basa en que aproximadamente el 50-60% de los pacientes con FQ tienen hiperreactividad bronquial, siendo mayor la respuesta broncodilatadora en los grados más leves de FQ. Los β_2 tienen efecto directo en la relajación de la musculatura lisa y aumentan la frecuencia del barrido ciliar; sin embargo el aumento de la viscosidad del esputo puede disminuir este beneficio potencial, lo que hace que la respuesta a β_2 sea variable. Debería utilizarse β_2 antes de la kinesioterapia, el ejercicio y a libre demanda en aquellos pacientes que presentan clínicamente sibilancias y que demuestran respuesta broncodilatadora significativa. Los medicamentos más usados son

Tabla 7

Terapia antibiótica en aerosol en FQ

Antibiótico	Dosis c/12 horas	Solo/Asoc.	Vía	Duración
Tobramicina (Tobi R)	300 mg	Diluyente 5 ml c/300 mg	Nebulización	5-10 min
Colistín	50 mg	Diluida en S. Fisiol 2-4 ml	Nebulización	5-10 min
Sulfato de amikacina	250-500 mg	Diluida en S. Fisiol 2-4 ml	Nebulización	5-10 min
Gentamicina	80-100 mg	Diluida en S. Fisiol 2-4 ml	Nebulización tipo jet	5-10 min

salbutamol, y fenoterol o salbutamol en mezcla con bromuro de ipratropio²⁹.

e) *Esteroides orales e inhalatorios:*

Existen algunas sugerencias que relacionan al defecto básico en fibrosis quística y el inicio de la inflamación, con disregulación de la producción de citoquinas, lo que favorecería un proceso inflamatorio persistente. Dentro de los esquemas terapéuticos para disminuir la inflamación de la vía aérea se cuentan con los siguientes medicamentos³⁰:

- Corticoides orales: los estudios clínicos han demostrado que el tratamiento con corticoides orales de larga duración en días continuos y alternos presentan efectos adversos de consideración (retraso de crecimiento, cataratas, alteraciones en metabolismo de la glucosa, entre otros), por lo que no se recomienda su uso. La excepción a esto lo constituye el paciente que está cursando con una reagudización infecciosa, en que a pesar de estar recibiendo tratamiento antibiótico apropiado, persiste con obstrucción bronquial. En este caso, se sugiere iniciar prednisona 1 mg/kg/día durante 5-7 días en forma de tratamiento corto. No hay indicación para uso de tratamiento esteroideal oral prolongado.
- Corticoides inhalatorios: Está indicado en los pacientes que demuestren hiperreactividad bronquial, tanto desde el punto de vista clínico como de laboratorio. Se han publicado trabajos en niños con el uso de beclometasona, budesonida y fluticasona en dosis habituales, obteniéndose resultados diversos pero que favorecerían su uso en el grupo de pacientes que presen-

tan signología bronquial obstructiva recurrente, con elementos clínicos de atopia y con reversibilidad en las pruebas de función pulmonar.

- Cromoglicato de sodio y nedocromil: No existen publicaciones en la literatura que avalen el empleo de estos medicamentos en el paciente con fibrosis quística.

f) *Nebulizaciones de DNAsa y soluciones hipertónicas*

Las propiedades viscoelásticas del esputo dependen en gran medida de los niveles de ADN en las secreciones que proceden de los neutrófilos. La DNAsa reduce la viscosidad de las secreciones bronquiales al degradar el ADN de los neutrófilos. Los beneficios han sido probados mediante su uso continuo, ya que los efectos sobre la función pulmonar desaparecen a los pocos días de su interrupción. Está indicado en pacientes mayores de 5 años con CVF > 40% del teórico, que cumplan con los siguientes requisitos: adherencia a terapia convencional, espirometría ≥ 2 DS bajo el promedio normal, producción de esputo crónico y mayores de 6 años que pueden realizar test de función pulmonar reproducible. A los tres meses deberá evaluarse la respuesta clínica y funcional y decidir su continuación. Entre los efectos adversos se han reportado alteraciones de la voz, faringitis, edema facial y malestar gástrico, en general son transitorios y sin que sea necesaria la suspensión de la droga. La dosis recomendada es de 2,5 mg (2 ml) mediante un nebulizador (jet Hudson) conectado a un compresor hasta que se consuma totalmente y dura entre 10 a 15 minutos una vez al día²⁰.

En los últimos años se ha publicado una nueva alternativa que posiblemente es de si-

milar utilidad, que es la nebulización de soluciones hipertónicas previa medicación de β_2 agonista para mejorar el barrido mucociliar. Esto se basa en que la aplicación de este tipo de soluciones aumenta la cantidad de Na y Cl en la superficie ciliar, lo que produce un gradiente osmótico y el H_2O es atraída hacia la superficie con rehidratación del fluido periciliar. La dosis es de 10 ml solución de NaCl al 6% 2 veces al día con nebulizador ultrasónico por 14 días han demostrado mejoría del 15% del VEF1 similares al uso de DNAsa por 14 días. Posterior a la suspensión del tratamiento la función pulmonar vuelve al nivel basal inicial; por lo que es necesario realizar mayores estudios para poder determinar el rol de este tipo de terapia en FQ.

g) *Medicamentos antiinflamatorios (ibuprofeno)*

La primera descripción importante del efecto de dosis altas de ibuprofeno en pacientes con fibrosis quística y enfermedad leve a moderada, fue realizada en 1995, lográndose demostrar que la administración diaria de ibuprofeno durante 4 años disminuía la progresión de la enfermedad, sin la presencia de efectos adversos de importancia. Posterior a esto se han repetido experiencias favorables con el uso del medicamento, el que no ha logrado un uso más masivo, debido fundamentalmente a que para estar seguros de obtener un efecto benéfico se requiere medir niveles plasmáticos del fármaco. Los efectos adversos más importantes que se observan al no considerar el nivel plasmático, incluyen gastritis y sangramiento digestivo²²⁻²⁴.

h) *Mucolíticos*

No hay trabajos científicos que demuestren la utilidad de los mucolíticos orales en fibrosis quística, por lo que no están indicados.

2. *Tratamiento nutricional y gastrointestinal*

a) *Evaluación y seguimiento:*

Con respecto a la supervisión nutricional y gastroenterológica, es particularmente importante realizar las siguientes acciones.

- Tomar una completa historia nutricional: composición de las fórmulas lácteas y las comidas, volúmenes recibidos, otros alimentos consumidos, para hacer una evaluación de ingesta.
- Caracterizar el tipo de enzimas pancreáticas recibidas, la cantidad de unidades de lipasa contenidas en ellas, las dosis unitarias y el número de veces que son suministradas, la forma en que son recibidas (si lo son todas juntas al comienzo de cada comida o en forma fraccionada).
- Caracterizar otros fármacos que el paciente recibe: vitaminas hidro y liposolubles, antibióticos, inhibidores (bloqueadores H_2) del ácido gástrico, etc.
- Indagar sobre el apetito del niño y qué proporción rechaza de los alimentos ofrecidos.
- Preguntar sobre la frecuencia, volumen y consistencia de las deposiciones.
- Preguntar sobre infecciones respiratorias y tratamientos antibióticos.
- Evaluar los índices antropométricos principales del paciente en cada visita; construir una curva de crecimiento (peso y talla) y actualizarla periódicamente. La medición de pliegues cutáneos permite estimar composición corporal.
- Realizar un examen físico completo, siendo en este caso particularmente importante medir el tamaño del hígado y evaluar su consistencia.
- Hacer determinadas pruebas de laboratorio en forma periódica. De especial importancia son: los exámenes que evalúan esteatorrea (esteatocrito ácido), las pruebas bioquímicas que evalúan estado nutricional (albúmina sérica, prealbúmina, etc.), las pruebas que valoran la función hepática y biliar (fosfatasas alcalinas, gama-glutamyl-transferasa, tiempo de protrombina, etc.), el hemograma y sedimentación, etc.
- Realizar ultrasonografía abdominal al menos una vez al año para valorar tamaño, consistencia y presuntas anomalías del hígado y otras anomalías que puedan presentarse.
- Prescribir las dosis adecuadas de enzimas pancreáticas, vitaminas y otros fármacos, de acuerdo a revisión de las necesidades respectivas.
- Prescribir la alimentación de acuerdo a las necesidades calóricas, proteínas, ácidos grasos esenciales, minerales, vitaminas y otros micronutrientes.

Cuando el progreso pondoestatural no es adecuado, se recomienda incrementar los aportes nutritivos ($\pm 20\%$ en promedio) y a mayor compromiso nutricional el apoyo nutricional debe ser más activo. Esto ocurre especialmente por infecciones graves o cuando el paciente se encuentra en un período de crecimiento acelerado. Se debe considerar la utilización de sonda nasogástrica para alimentación enteral continua nocturna si la relación peso/talla es inferior al 90% del peso ideal o hay una franca disminución de la velocidad de crecimiento³⁶⁻³⁸. En los casos más graves, con relación peso/talla inferior al 85% se intensifica la alimentación enteral y se considera la posibilidad de utilizarla por gastrostomía (tabla 8).

b) *Recomendaciones de aporte calórico:*

- Los requerimientos calóricos generalmente se han establecido como un 120% de las recomendaciones (RDA). Esta forma de calcular los requerimientos es muy popular en el ámbito clínico pese a que tiende a exceder las necesidades reales. Esta estimación no permite individualizar

la actividad física, la severidad del compromiso pulmonar ni el grado de malabsorción.

- En pacientes con FQ con buen desarrollo pondoestatural y con compromiso pulmonar leve: bastaría con las recomendaciones del RDA.
- En pacientes con FQ con mal incremento pondoestatural: se ha sugerido el cálculo a partir de la fórmula para FQ, esto es: GET estimado = GMB (fórmula OMS) x [coef. de actividad + coef. de enfermedad según VEF1]

GMB = gasto metabólico basal.

La fórmula de la OMS para cálculo de GMB considera la edad y el sexo y se muestra en la tabla 9.

El coeficiente de actividad es un factor variable de acuerdo a la situación y grado de actividad física de cada paciente y valores son los siguientes:

En cama: x 1.3; Sedentario: x 1.5; Activo: x 1.7

El coeficiente de enfermedad está dado por la magnitud del compromiso respiratorio

Tabla 8

Manejo nutricional en pacientes con fibrosis quística

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

Tabla 9

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

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

medido a través del volumen espiratorio forzado del 1^{er} segundo (VEF1), respecto del valor predictivo de manera que a mayor compromiso se incrementa el gasto energético de la siguiente manera:

VEF1 $\geq$ 80% (normal) Coef. enfermedad 0,
VEF1: 40-79% (compromiso moderado)
Coef. = 0,2; VEF1: < 40% (compromiso se-
vero) Coef. = 0.3 y compromiso muy severo
Coef. = 0,5

En presencia de esteatorrea, las pérdidas por deposiciones son mayores y puede ser necesario agregar un nuevo factor de corrección a la fórmula si no se logra disminuir la esteatorrea ajustando la dosis de enzimas pancreáticas. En caso de esteatorrea persistente (absorción de grasa menor al 93% de lo ingerido si es posible medir o por apreciación cualitativa), se multiplica el GET estimado por 0.93/coef. de absorción de grasa medido o se usa un valor aproximado de 0.85.

Esta fórmula de consenso, pese a tener diferencias de estimación con el GET medido por el método de agua doblemente marcada, posee un intervalo predictivo más estrecho que el calculado a través del 120% de RDA.

Ambas fórmulas, RDA x 120% y la fórmula de FQ, deben ser usadas con precaución al momento de estimar los requerimientos individuales, considerándolas como fórmulas de inicio y confrontando siempre el resultado de las indicaciones que derivan de ellas con el seguimiento clínico nutricional del paciente.

c) Recomendaciones de alimentación

La manipulación de la dieta debe ser mínima y similar al resto del grupo familiar o a las recomendaciones generales para su gru-

po etario, sin restricción de grasas. En lactantes, la elección del tipo de fórmula láctea dependerá de su condición médica y nutricional; la leche materna con un adecuado reemplazo enzimático es óptima en el lactante con FQ pero por su menor contenido proteico debe mantenerse una vigilancia cercana. Los niños sometidos a cirugía gastrointestinal pueden requerir el uso temporal de fórmulas semielementales, pero estas no son recomendables para el uso rutinario en niños con FQ. Todas las fórmulas requieren de la administración de enzimas pancreáticas.

Los lactantes alimentados con leche materna o fórmulas con bajo contenido de sodio y aquellos niños con sudoración excesiva o pérdidas gastrointestinales aumentadas requieren monitorización de electrolitos plasmáticos y deberían recibir sodio suplementario (aproximadamente 1/8 a 1/4 de cucharadita de sal al día).

d) Suplementos calóricos orales en FQ

Los suplementos calóricos son frecuentemente usados para mejorar la ingesta calórica diaria con el fin de mejorar el incremento ponderal en pacientes con FQ. Debe considerarse que son caros y no completamente inocuos. Se sabe que pueden reducir la cantidad de alimentos ingeridos y no siempre logran aumentar el consumo energético total. Los suplementos calóricos generalmente se encuentran en forma de leche fortificada, jugos u otras fuentes energéticas. Son aportados junto con la dieta habitual por lo cual pueden reemplazar algunas de las calorías que inicialmente provenían de los alimentos lo que hace que la ingesta calórica final pueda estar reducida o no modificada. En algunos casos, pueden alterar la conducta alimentaria especialmente en lactantes y preescolares. Su uso debe ser evaluado en cada caso individual, considerando posibles efectos adversos hasta no contar con una investigación clínica multicéntrica apropiada que aporte resultados concluyentes respecto a su utilidad y beneficios³⁶⁻³⁸.

e) Alimentación enteral (AE) en FQ

La AE se usa de rutina en muchos centros de FQ cuando la relación P/T es menor al 85%, cuando hay una baja de peso por

más de dos meses o bien cuando no hay una ganancia de peso por dos a tres meses (en menores de 5 años) o por seis meses (en mayores de 5 años). Las técnicas generalmente empleadas son: administración por sonda nasogástrica o gastrostomía. Se ha difundido su efecto positivo en cuanto a mejorar el estado nutricional y respiratorio y su uso es cada vez más recomendado como una alternativa precoz en el manejo nutricional de la FQ. Se ha sugerido la necesidad de estudios multicéntricos, randomizados y controlados capaces de determinar el real impacto tanto en los parámetros nutricionales, como de función pulmonar y de calidad de vida, ya que las publicaciones actualmente disponibles no arrojan resultados concluyentes. Debe considerarse que es muy probable que la AE tenga distintos resultados según el grado de compromiso nutricional y severidad de la enfermedad al momento de indicarla. En todo paciente en que se decide por el uso de apoyo enteral debe realizarse un test de tolerancia a la glucosa. Se recomienda comenzar con volúmenes pequeños, aumentando primero la densidad calórica y luego el volumen. En el caso de la AE nocturna se recomienda administrar 1/4 a 1/3 del consumo calórico diario.

f) *Requerimientos enzimáticos*

En el momento del diagnóstico los pacientes deben ser evaluados para establecer si presentan o no malabsorción. Lo ideal sería realizar una medición cuantitativa de grasa fecal durante 3 días; lo que es engorroso e impracticable. Como método alternativo se propone el esteatocrito ácido ya que el sudán ácido sirve solo de orientación por ser un método cualitativo³⁶⁻³⁸. Una vez certificada la malabsorción se inician las enzimas pancreáticas en USP de lipasa de la siguiente forma:

- Lactantes: 1 000 - 2 000 U por cada 120 cc de fórmula o alimento materno
- Niños < de 4 años: 1 000 U/kg de peso para desayuno, almuerzo y comida, 500 U/kg de peso para media mañana, media tarde y puede adicionarse una tercera dosis para medianoche (2 a 3 colaciones al día). Si se requiere más de 2 500 U/kg/comida significa una mala respuesta por lo que hay que reevaluar.

- Niños > de 4 años: la mitad de la dosis antes descrita.

Las cápsulas deben ser deglutidas antes de cada alimentación intactas; en lactantes se abren y se mezclan con pequeña cantidad de puré de manzana, cereal de arroz u otra comida no alcalina. Para indicar y variar la dosis de enzimas se debe repetir el esteatocrito ácido ya que no son buenos los indicadores clínicos como: falta de ascenso ponderal, esteatorrea sintomática (abundante, oleosa, de mal olor) o presencia de síntomas abdominales (distensión, flatulencia, dolor abdominal, deposiciones blandas o diarrea).

Los factores que contribuyen a mala respuesta a las enzimas pancreáticas y que deben considerarse son:

- Factores enzimáticos (prescripción anti-gua, enzimas no guardadas en lugar fresco).
- Factores dietarios (ingesta excesiva de jugos, ingestión de comidas rápidas ricas en grasas).
- Poca adherencia a la prescripción de enzimas (preescolar voluntarioso, mala organización en el hogar, adolescentes que les gusta ser delgados).
- Medio ácido intestinal. En este caso puede ser necesario utilizar ranitidina u omeprazol oral.
- Enfermedad gastrointestinal concomitante que causa malabsorción.

La dosis no debe exceder las 2 500-3 000 U/kg por comida para evitar la fibrosis de colon, debiendo entregarse la mitad de la dosis al inicio de cada comida y el resto de la dosis en la mitad de la comida si existe buena ingesta con dosis 6 000 U de lipasa/kg/comida, se tiene un riesgo cierto de colitis fibrosante⁴⁸⁻⁵¹. La tabla 10 presenta los preparados comerciales de enzimas pancreáticas disponibles en el país.

g) *Aportes vitamínicos*

Los pacientes portadores de FQ presentan carencias vitamínicas, como consecuencia del arrastre de las mismas por esteatorrea o por menor ingesta, debido a anorexia, condición siempre presente. Las más afectadas son las vitaminas liposolubles A, D, E, K. Estas sustancias realizan

Tabla 10

Preparados comerciales de enzimas pancreáticas disponibles en el país

	Ultrase MT 4.5	Ultrase MT 18	Creon 10.000	Creon 25.000
Presentación	Fco. 100 caps.	Fco. 100 caps.	Caja con 20 caps.	Caja con 30 caps.
Lipasa	4.500 USP	18.000 USP*	10.000 UFEur (10.000 USP)	25.000 UFEur (25.000 USP)
Amilasa	20.000	58.500	8.000 (33.200 USP)	18.000 (74.700 USP)
Proteasa	25.000	58.500	600 (37.500 USP)	1.000 (62.500 USP)
Pancreatina			150 mg	300 mg

diversas acciones en la regulación y diferenciación celular, siendo reconocidos agentes antioxidantes y con efecto protector contra enfermedades como cáncer y patología cardiovascular. Además suele comprometerse la absorción de vitamina B12 (hidrosoluble) y algunos minerales, entre ellos Zn, Cu, Se, Ca, Fe. Las manifestaciones clínicas se han reportado fundamentalmente en pacientes con enfermedad de larga evolución, sin terapia de suplementación y en asociación con enfermedad hepática crónica. En niños menores de dos años es posible utilizar fórmulas en solución o suspensión que contienen vitaminas A, C, D, E. La tabla 11 detalla las recomendaciones nutricionales y vitamínicas en FQ. Una presentación farmacológica que aporta vitaminas y minerales acorde con los requerimientos diarios, especialmente en pacientes con FQ y compromiso hepático es ADEK®, sin embargo, su disponibilidad no es regular por lo que pueden usarse otros preparados vitamínicos. Se recomienda además aportar Ca oral suplementario: 300 a 500 mg/día en escolares y adolescentes³⁹⁻⁴².

VII. COMPLICACIONES RESPIRATORIAS

a) Insuficiencia respiratoria: tratamiento convencional

Oxigenoterapia: la terapéutica con oxígeno (O₂) mejora la calidad de vida y previene la progresión de la hipertensión pulmonar y *cor pulmonale*. Como la oxigenoterapia se usaba tradicionalmente en las etapas finales de la enfermedad (insuficiencia respiratoria), los pacientes y sus familias pueden percibir su uso como un signo terminal, el impacto psicosocial de este hecho no debería subes-

timarse. La oxigenoterapia está indicada en pacientes con saturación < 90%, PaO₂ < 60 mmHg, caída de la saturación durante el ejercicio, la alimentación, la kinesioterapia, el sueño (documentada), hipertensión pulmonar, corazón pulmonar crónico.

Administración de oxígeno: existen tres sistemas disponibles para la administración de oxígeno suplementario:

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

Dispositivos de administración: pueden realizarse a través de cánula nasal, máscaras o catéteres transtraqueales. La selección se basará en las preferencias del paciente, necesidades de flujo de oxígeno y el desarrollo de efectos adversos como irritación nasal, sinusitis y epistaxis.

Apoyo ventilatorio: si existe una causa potencialmente reversible de insuficiencia respiratoria (enfermedad aguda o un tratamiento subóptimo) se indicará el ingreso a ventilación mecánica. En los casos de insuficiencia respiratoria progresiva, en pacientes que no estén en lista de espera para trasplante, el apoyo ventilatorio prolongado

Tabla 11

Recomendaciones nutricionales en fibrosis quística

Energía	RDA x 1,2 – o fórmula de consenso
Proteínas	RDA ($\pm$ 15% de las calorías)
Ácidos grasos esenciales	3-5% calorías totales
Grasas	35-45% de las calorías
Vit A	5 000-10 000 UI/día
D	400-800 UI/día
E	0-6 meses 25 U/día 6-12 meses 50 U 1-4 años 100 U 4-10 años 100-200 U > 10 años 200-400 U
K	0 -12 meses 2,5 mg dos vs/sem > 12 meses 5 mg dos vs/sem
B	RDA x 2
C	RDA x 2
Zinc	10-20 mg/día
Hierro	RDA

RDA: Dosis diaria recomendada.

no provee beneficios a largo plazo. Ventilación con máscara (*BIPAP*): la ventilación no invasiva mediante máscara nasal y presión positiva es de utilidad en pacientes con insuficiencia respiratoria global, mejorando el intercambio gaseoso y los síntomas de disnea sin alterar demasiado la calidad de vida. Se plantea en etapa aguda, y en algunos pacientes que están en etapa terminal, para aliviar su agonía.

b) *Neumotórax y neumomediastino*

El neumotórax espontáneo es signo de mal pronóstico. Su incidencia aumenta con la edad y sugiere enfermedad pulmonar severa. Pueden ser pequeños y sintomáticos, produciendo dolor y disnea o a tensión. El tratamiento médico incluye hospitalizar al paciente durante las primeras 24 h aun en aquellos asintomáticos. El neumotórax debe tratarse en forma habitual. Se debe suspender en forma transitoria la kinesiterapia respiratoria. El tratamiento debe ser quirúrgico si luego de una semana o más no hay signos de resolución y cuando las recurrencias son frecuentes.

c) *Hemoptisis*

Episodios menores de hemoptisis tienden a ser frecuentes. Puede significar aumento de infección, déficit de vitamina K, progresión de enfermedad hepática o raramente efecto colateral de drogas. Cuando la hemoptisis es de gran magnitud (240 cc/día o recurrente 100 cc/día) deberá hospitalizarse al paciente. El tratamiento depende de la causa e incluye calmar al paciente mediante sedación y apoyo psicológico, suspender drogas potencialmente hemorráparas o irritantes (antibióticos aerosolizados, aspirina, ibuprofeno), reposo, oxigenoterapia, estudio de coagulación, corregir déficit de vitamina K, transfusiones sanguíneas si la hemoglobina es < 10 g% o hay signos de inestabilidad hemodinámica, si se asocia a una exacerbación iniciar tratamiento antibiótico, continuar con la kinesiterapia en forma suave. Si la hemorragia persiste deberá considerarse realizar un procedimiento endoscópico, angiografía selectiva o cirugía (lobectomía) si no se puede realizar embolización.

d) *Aspergillosis broncopulmonar alérgica y otras infecciones*

El cultivo de esputo para hongos debe realizarse en todo paciente con descompensación pulmonar. El tratamiento incluye corticosteroides sistémicos como prednisona 0,5-1 mg/kg/día. El tratamiento antifúngico incluye el uso de itraconazol y anfotericina B.

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

Rol de otras infecciones: la disminución de la incidencia de sarampión y coqueluche por los planes de vacunación ha disminuido sensiblemente la aparición de complicaciones pulmonares en pacientes con FQ. Otras infecciones respiratorias más inespecíficas (adenovirus, sincicial respiratorio, influenza) revisten la mayor importancia y suelen predisponer a la infección bacteriana o aun actuar sinérgicamente con la colonización crónica.

e) *Cirugía de tórax en fibrosis quística:*

Cirugía localizada: solo está indicada en las bronquiectasias muy localizadas, con el resto del parénquima pulmonar en mejores condiciones. Se trata de segmentectomías o lobectomías paliativas. Su indicación principal es mejorar la calidad de vida; no está indicada en los pacientes con compromiso grave. Trasplante de pulmón: los candidatos a trasplante pulmonar deben tener una enfermedad pulmonar clínica y funcionalmente grave, insuficiencia respiratoria irreversible, ausencia de disfunción o enfermedad de otros órganos vitales y perfil psicosocial estable. Las indicaciones generales de trasplante incluyen pacientes con expectativa de vida no mayor de 18-24 meses, hospitalizaciones frecuentes por infección respiratoria, $VEF_1 < 30\%$ y $PaO_2 < 55$ mmHg $PaCO_2 > 50$ mmHg. Las contraindicaciones de trasplante incluyen: SIDA, TBC activa, insuficiencia renal. Existen varias contraindicaciones relativas como: insuficiencia hepática, diabetes mellitus, infección por *aspergillus fumigatus*. En nuestro país el trasplante pulmonar es un procedimiento de excepción que, por su alto costo, debe ser evaluado con un criterio realista²⁹⁻³¹.

2. *Gastrointestinales y nutricionales:*

a) *Asociación con otras patologías digestivas*

- Reflujo gastroesofágico: se presenta en el 20-25% de los pacientes con FQ. Es importante su diagnóstico ya que puede determinar microaspiración y causar mayor daño pulmonar; también puede contribuir al mal ascenso ponderal por los vómitos o inapetencia secundaria a esofagitis. En su etiopatogenia influye el aumento del trabajo respiratorio, que produce aumento de la presión intraabdominal *versus* la torácica, el uso de medicamentos para el broncoespasmo que disminuyen la presión del esfínter esofágico inferior.
- Enfermedad péptica: la incidencia de enfermedad ulcerosa es mayor en este grupo de pacientes que en la población general. Se debe tener presente este hecho frente a cuadros de dolor abdominal con características de organicidad.
- Enfermedad celíaca (EC): los pacientes con FQ tienen un mayor riesgo de desarrollar EC que la población general. La coexistencia de ambas condiciones ha sido bien documentada. El riesgo estimado es de 0,45% en pacientes con FQ. Se requiere un alto grado de sospecha, ya que la EC generalmente se manifiesta por malabsorción al igual que la FQ⁴²⁻⁴⁴.
- Enfermedad inflamatoria intestinal (EII): se han reportado varios casos de coexistencia de ambas patologías. Se estima un riesgo de 0,2 a 1% de EII que complican la FQ. Lo habitual es que cursen con enfermedad de Crohn, con una incidencia de 17 veces mayor que los controles.
- Prolapso rectal: se presenta en alrededor del 20% de los pacientes con FQ y se observa preferentemente en los pacientes con insuficiencia pancreática. En aquellos con suficiencia pancreática se presenta en el 4% de los casos. La edad más frecuente de presentación es entre los 6 meses y 3 años, generalmente coincide con el inicio de control de esfínter anal. Son factores predisponentes la desnutrición, heces voluminosas, la disminución del tono muscular perianal y el aumento de la presión intraabdominal por la tos continua. Generalmente mejora con el uso de enzimas pancreáticas. Cuando ocurre en pacientes suplementa-

- dos, el manejo es más difícil y se debe ir a corregir los factores predisponentes⁴⁵⁻⁴⁷.
- Pancreatitis: se considera una complicación casi exclusiva de los pacientes con insuficiencia pancreática, presentándose hasta en un 15% de ellos. Se debe plantear en todo paciente que cursa con dolor abdominal, vómitos y aumento de amilasa y lipasa. La pancreatitis puede ser la forma de presentación de la FQ, por lo que se aconseja investigarla en pacientes con pancreatitis recurrente o cuando la etiología no queda clara³³⁻³⁵.

b) *Diabetes en fibrosis quística*

Se estima que la diabetes es 40 a 200 veces más frecuente en pacientes con FQ que en la población general, y prácticamente está restringida a pacientes con insuficiencia pancreática. Se encuentra en el 1% de los niños y en 13% de los adultos con FQ. Generalmente es un cuadro leve y rara vez cursa con cetosis, se presenta en la adolescencia; si apareciera antes de los 10 años debe plantearse el diagnóstico diferencial con la diabetes tipo I. Se sugiere realizar pesquisa mediante una glicemia anual y si este valor es límite, se debe realizar curva de tolerancia a la glucosa. En general, la diabetes en pacientes con FQ aparece entre los 18 y 21 años, con leve predominio en el sexo femenino, más frecuente en presencia de la mutación DF508 y con insuficiencia pancreática. En la primera etapa, la respuesta a la secreción de insulina puede estar disminuida y provocar una respuesta alterada a la ingesta de glucosa. En una segunda etapa, la cantidad de insulina secretada es baja y aparecen las manifestaciones de diabetes^{3-35, 38}. Se ha descrito cierta resistencia periférica a la insulina en pacientes con FQ.

La diabetes en la FQ puede manifestarse clínicamente solo frente a situaciones de estrés y requerir tratamiento con insulina durante las exacerbaciones infecciosas, cuando el compromiso pancreático es más avanzado, el requerimiento insulínico va a ser permanente. La dosificación y esquema de administración dependerá de la situación clínica del paciente y de la cuantía de la hiperglicemia.

Las recomendaciones de manejo nutricional incluyen las siguientes generalidades:

- En niños, el peso debe mantenerse cercano al 100% del peso ideal.
- La ingesta de calorías será la recomendada para pacientes sin diabetes.
- No debe realizarse restricción en la ingesta de lípidos.
- La administración de vitaminas, minerales y sal será la misma que para el resto de los pacientes.
- Las decisiones de suplementos enterales y parenterales serán realizadas dentro de las mismas normas con los ajustes de insulina que fueran necesarios.
- El paciente debe aprender a cuantificar la cantidad de hidratos de carbono que consume por ingesta, la que debe ser entre el 50 y 60% del total de calorías.

3. *La fibrosis quística como enfermedad terminal*

Uno de los momentos cruciales es definir clínicamente si el paciente se encuentra en un estadio terminal de su enfermedad, es decir, cuando la muerte es inevitable, en general, en el corto plazo. Para confirmarlo, la valoración clínica y de laboratorio deben estar en manos de personal experimentado que pueda establecer sin dudas parámetros de irreversibilidad. Como en toda enfermedad, el eje debe ser el paciente, los cuidados deben ser lo suficientemente flexibles y en relación directa con el afectado y su familia. Se deben evitar los tratamientos innecesarios y cruentos, con la prioridad de calmar el dolor y controlar los síntomas. La familia deberá estar informada; el equipo debe estar receptivo a las preguntas aun sin tener respuestas, para lograr que el niño y su familia puedan tener la posibilidad de expresar sus sentimientos y sentirse comprendido y acompañado. Otro aspecto a discutir es dónde quieren el paciente y la familia pasar los últimos momentos de la enfermedad, en su casa o en el hospital. Esta decisión surge muchas veces espontáneamente en el curso de la relación médico-paciente; si la familia decide estar en su casa, no debe implicar el abandono por parte del equipo de cuidado.

VII. EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

La evolución de la enfermedad es muy variable de acuerdo con su heterogénea presentación clínica; el pronóstico está mar-

cado en especial por el compromiso de la función respiratoria. La edad en que se produce la colonización por *Pseudomona aeruginosa* es un elemento muy importante, ya que el daño del parénquima pulmonar se correlaciona en forma estrecha con los mecanismos inflamatorios desencadenados por la infección. Los pacientes con suficiencia pancreática presentan un mejor pronóstico a largo plazo. En Norteamérica y Europa la sobrevivencia promedio es superior a los 35 años. En Chile y Latinoamérica es variable pero está dentro de la segunda década de la vida (aproximadamente 12 años). Esta diferencia significativa se ha producido antes del desarrollo de la tecnología más sofisticada en el tratamiento de la enfermedad y se debió fundamentalmente al desarrollo de centros de diagnóstico y tratamiento que concentran a los enfermos para ser tratados por un equipo multidisciplinario. Hacia este objetivo deben estar orientados nuestros esfuerzos para lograr una mejor calidad de vida de los pacientes.

AGRADECIMIENTOS

Los coordinadores agradecen la importante labor de los colaboradores en la autoría de las diversas secciones de este Consenso. Se agradece el decidido apoyo de las Ramas de Broncopulmonar, Gastroenterología, Nutrición, Genética y el Grupo de Trabajo de Kinesiología para la realización de este trabajo multidisciplinario. Por último, los autores agradecen a la Sra. Soledad Salcedo su excelente labor de secretaría en la confección del Consenso.

REFERENCIAS

Genética:

1. Rommens JM, Jannuzzi MC, Kerem B, et al: Identification of the cystic fibrosis gene; Chromosome walking and jumping. Science 1989; 245: 1059-65.
2. Guiraldes E, Valenzuela C, Tagle V, Largo I: Fibrosis quística: una enfermedad emergente. Rev Med Chil 1988; 116: 1336-8.
3. Rosenstein B, Cutting G: The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. J Pediatr 1998; 132: 589-95.
4. Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium. Population variation of common cystic fibrosis mutations 2000; <http://www.sickkids.on.ca/cftr/>

5. Grody WW, Cutting GR, Klinger KW, Richards KS, Watson MS, Desnick RJ: Laboratory standards and guidelines for population-based cystic fibrosis carrier screening. Genetics in Medicine 2001; 3: 149-154.
6. Restrepo CM, Pineda L, Rojas-Martínez A, Gutiérrez CA, Morales A: CFTR mutations in three Latin American countries. Am J Med Genet 2000; 9: 277-9.
7. Zielenski J: Genotype and phenotype in cystic fibrosis: Respiration 2000; 67: 117-33.
8. NIH. Genetic testing for cystic fibrosis. NIH Consensus Statement Online 1997 Apr 14-16; 15(4): 1-37. http://odp.od.nih.gov/consensus/cons/106/106_statement.htm
9. Ríos J, Orellana O, Aspíllaga M, Avendaño I, Largo I, Riveros N: CFTR mutations in Chilean cystic fibrosis patients. Hum Genet 1994; 94: 291-4.
10. Molina G, González F, Cave R, Deglin M, Milinarsky A, Carvallo P: Estudio genético molecular de la fibrosis quística en la V Región, Chile. Rev Chil Pediatr 2000; 71: 527.
11. Repetto G, Poggi H, Harris P, et al: Identificación de mutaciones en el gen CFTR en pacientes chilenos con fibrosis quística. Rev Med Chile 2001, aceptado para publicación.
12. Sharer N, Schwarz M, Molne G, et al: Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis. N Engl J Med 1998; 339: 645-52.
13. Wine J, Kuo E, Hurlock G, Moss R: Comprehensive mutation screening in a cystic fibrosis center. Pediatrics 2001; 107: 280-6.

Criterios Diagnósticos:

14. Stern RC: The diagnosis of cystic fibrosis. N Engl J Med 1997; 336: 487-91.
15. Consenso de fibrosis quística. Arch Argent Pediatr 1999; 97: 1-40.
16. Sánchez I, Perret C, Kolbach M, Schwerter M, Quiroga T: Comparación entre dos métodos de determinación del test del sudor en el diagnóstico de la fibrosis quística. Rev Chil Pediatr 1999; 70: 281-7.
17. Le Grys VA: Sweat testing for the diagnosis of cystic fibrosis. Practical considerations. J Pediatr 1996; 129: 892-97.
18. Steward B, Zabner J, Shuber AP, Welsh MJ and McCray PB: Normal sweat chloride values do not exclude the diagnosis of cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 899-903.

Broncopulmonar:

19. Davis P, Mitchell D, Konstan MW: State of the art: cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: 1229-56.
20. Koch C, Holby N: Diagnosis and treatment of cystic fibrosis. Respiration 2000; 67: 239-47.
21. Dinwiddie R: Pathogenesis of lung disease in cystic fibrosis. Respiration 2000; 67: 3-8.
22. Corey M, Edwards H, Levison H: Longitudinal analysis of pulmonary function decline in patients with cystic fibrosis. J Pediatr 1997; 131: 800-14.
23. Weller PH: Implications of early inflammation and infection in cystic fibrosis: a review of new and potential interventions. Pediatr Pulmonol 1997; 24: 143-5; 159-61.

24. The Cystic Fibrosis Foundation Center Committee and Guidelines Subcommittee. Cystic Fibrosis Foundation guidelines for patient services, evaluation, and monitoring in cystic fibrosis centers. *Am J Dis Child* 1990; 144: 1311-2.
25. Ramsey BW, Boat TF: Outcome measures for clinical trials in cystic fibrosis. Summary of a Cystic Fibrosis Foundation consensus conference. *J Pediatr* 1994; 124: 177-92.
26. Brasfield D, Hicks G, Soong S, et al: Evaluation of a scoring system of the chest radiographs in cystic fibrosis: collaborative study. *Pediatrics* 1979; 63: 24-9.
27. Hoiby N: Treatment of *Pseudomonas aeruginosa*: The European perspective. *Pediatr Pulmonol* 1996; (Supp 13): 106-7.
28. Ramsey BR: Management of pulmonary disease in patients with Cystic Fibrosis. *N Engl J Med* 1996; 335: 179-88.
29. Davis P: Advances in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1994; (Supl): 69-70.
30. Davis P: State of the art: cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1229-56.
- Gastroenterología y Nutrición:
31. Wenger J, Largo I: Fibrosis quística: logrando una sobrecarga cada vez mayor. *Pediatría al día* 1996; 12: 69-76.
32. Ramsey BW, Farrell PM, Pecharz P: The Consensus Committee: Nutritional assessment in Cystic Fibrosis: a consensus report. *Am J Clin Nutrition* 1992; 55: 108-16.
33. Steven HE, MD: Nutritional Imperatives in Cystic fibrosis therapy. *Pediatr Ann* 1999; 28: 129-36.
34. Valera L, Hudson, MD. New Development in cystic fibrosis. *Pediatr Ann* 1998; 27: 515-20.
35. Leila T. Beker, et al: Comparison of weight based dosages of enteric coated micro tablet enzyme preparations in patients with cystic fibrosis. *JPGN* 1994; 19: 191-7.
36. Drucy S, Borowitz MD: Use of pancreatic enzyme supplements for patients with Cystic Fibrosis in the context of fibrosis colonopathy. *J Pediatr* 1995; 127: 684-8.
37. MacDonald A: Nutritional management of cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1996; 74: 81-87.
38. Sitrin MD, Liberman F, Jensen WE, et al: Vitamin E deficiency and neurological disease in adults with cystic fibrosis. *Ann Intern Med* 1987; 107: 51-4.
39. Cornelissen EA, van Lieburg AF, Motohara K, van Oostrom CG: Vitamin K status in cystic fibrosis. *Acta Paediatr* 1992; 81: 658-61.
40. Peters SA, Kelly FJ: Vitamin E supplementation in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996; 22: 341-5.
41. Krebs NF, Sontag M, Accurso FJ, Hambidge KM: Low plasma zinc concentrations in young infants with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1998; 133: 761-4.
42. Pond MN, Morton AM, Conway SP: Functional iron deficiency in adults with cystic fibrosis. *Respir Med* 1996; 90: 409-13.
43. Kerem E, Corey M, Kerem B, Durie P, Tsui LC, Levison H: Clinical and genetic comparisons of patients with cystic fibrosis, with or without meconium ileus. *J Pediatr* 1989; 114: 767-73.
44. Lang I, Daneman A, Cutz E, Hagen P, Shanding B: Abdominal calcification in cystic fibrosis with meconium ileus. radiologic-pathologic correlation. *Pediatr Radiol* 1997; 27: 523-7.
45. Shalon L, Adelson J: Cystic fibrosis. Gastrointestinal complications and gene therapy. *Pediatr Clin North Am* 1996; 43: 157-96.
46. Riedel B: Gastrointestinal manifestations of cystic fibrosis. *Pediatric Ann* 1997; 26: 235-1.
47. Sokol R, Durie P: Recommendation for management of liver and biliary tract disease in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28: S1-13.
48. Reilly T, Evans TJ, Wilkinson J, and Paton J: Adequacy of clinical formulae for estimation of energy requirements in children with cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1999; 81: 120-4.
49. Jelalian E, Stark L, Reynolds L: Nutrition intervention for weight gain in cystic fibrosis: A Meta analysis. *J Pediatr* 1998; 132: 486-92.
50. Smyth R, Walters S: Oral calorie supplements for cystic fibrosis (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2000. Oxford: Update Software.
51. Conway SP, Morton A, Wolfe S: Enteral tube feeding for cystic fibrosis (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2000. Oxford: Update Software.