

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE FIBROSIS QUÍSTICA

I. FINALIDAD

Contribuir con la disminución de la morbilidad y mortalidad neonatal por Fibrosis Quística

II. OBJETIVO

Estandarizar los criterios técnicos para el diagnóstico temprano, tratamiento y seguimiento del neonato afectado por fibrosis quística en los servicios de neonatología.

III. ÁMBITO DE APLICACIÓN

La presente guía de práctica clínica es de cumplimiento obligatorio en los diferentes servicios del Departamento de Neonatología del INMP

IV. PROCEDIMIENTOS A ESTANDARIZAR:

Diagnóstico, tratamiento, seguimiento y prevención de la Fibrosis Quística en los RN que se atienden en los servicios de neonatología del INMP con Código **CIE 10: E84** y con Código **CPMS 80099** Tamizaje neonatal: (Hipotiroidismo congénito, Hiperplasia suprarrenal, Fenilcetonuria, Fibrosis quística)

V. DISPOSICIONES GENERALES

5.1. DEFINICIÓN

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad genética grave autosómica recesiva, provocada por un funcionamiento deficiente de las glándulas exocrinas y que se caracteriza por presentar signos de enfermedad pulmonar crónica y disfunción del páncreas. Es una enfermedad multisistémica, de evolución crónica, progresiva y letal. Las manifestaciones cardinales incluyen enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia pancreática exocrina y concentración elevada de electrolitos en el sudor. El resultado final de la enfermedad es el desarrollo de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia pancreática, desnutrición secundaria e infertilidad. Dado que el daño pulmonar se va produciendo progresivamente a partir del nacimiento, el diagnóstico precoz y el enfoque del manejo respiratorio y nutricional es crucial para mejorar el pronóstico de estos pacientes.(5)

5.2. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Afecta preferentemente a la población de origen caucásico (1), con una incidencia de 1 de cada 1.800-25.000 recién nacidos (RN) dependiendo de la región o etnia de origen, y una prevalencia de portadores heterocigotos aproximada en 1 de cada 40-50 personas (2). En el año 2016 la Canadian Cystic Fibrosis Foundation publicó una mediana de supervivencia de 53,3 años. El aumento tan importante de la supervivencia de estos pacientes es debido a una serie de factores a los que ha contribuido de forma determinante la

Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres
 Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional

implementación del diagnóstico precoz a través del cribado neonatal (CN) del RN.

5.3. ETIOLOGÍA

Esta enfermedad está causada por la mutación en un gen que codifica una proteína reguladora de la conductancia transmembrana: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR). El gen, situado en el brazo largo del cromosoma 7, (1). Hasta el momento, se han identificado más de 2.000 mutaciones diferentes agrupadas en 7 clases funcionales (Tabla I), aunque no se conoce el significado patogénico de todas ellas. Las clases I, II, III, VI y VII se suelen asociar con fenotipos graves de la enfermedad; las mutaciones de clases IV y V suelen tener cierta función residual y condicionar una enfermedad menos grave, asociada habitualmente a insuficiencia pancreática. La mutación Phe.508del (clase II, antiguamente denominada F508del) es la más frecuente (>90% de los pacientes en todo el mundo presentan esta mutación en, al menos, 1 de los dos alelos). El resto de mutaciones son muy poco frecuentes y solo 5 de ellas tienen una prevalencia >1%. La prevalencia de Phe.508del no es homogénea y varía de unos países a otros. Según los datos del registro europeo, en España, el porcentaje de pacientes con, al menos, 1 alelo Phe.508del es de alrededor del 75%. Las siguientes mutaciones en función de su prevalencia en España son Gly542X (G542X) y Arg334Trp (R334W)(2)

Tabla I. Clases de mutaciones del gen CFTR*

	<i>Clase I</i>	<i>Clase II</i>	<i>Clase III</i>	<i>Clase IV</i>	<i>Clase V</i>	<i>Clase VI</i>	<i>Clase VII</i>
Defecto en CFTR	Síntesis (Codon-stop)	Maduración (Trafficking)	Apertura (Gating)	Conductancia (Conductance)	Disminución cantidad (Splicing)	Estabilidad	Síntesis (ARNm)
Ejemplos	Gly542X Trp1282X	Phe.508del Asn1303Lys Ala561Glu	Gly551Asp Ser549Arg Gly1349Asp	Arg117His A rg334Trp Ala455Glu	Ala455Glu 3272-26A→G 3849+10kgC→T	c.120del23 rPhe.508del	dele2,3(21kb) 1717-1G→A

CFTR: regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística; ARNm: ácido ribonucleico mensajero.
 *Adaptado de: De Boeck K (2016)⁽³⁾.

La FQ cumple los requisitos para que su detección precoz y el CN está justificado para conocer la incidencia real de la enfermedad, para un asesoramiento genético precoz y para iniciar un tratamiento inmediato destinado a prevenir o minimizar el daño pulmonar, ya que en la actualidad hay disponibles moléculas dirigidas a corregir el defecto en la proteína CFTR defectuosa. Desde el año 2015 el CN se lleva a cabo en todas las comunidades autónomas de España (3).

5.4. FISIOPATOLOGÍA

Proteína CFTR.

La proteína CFTR es una glucoproteína transportadora de membrana dependiente del AMPc, responsable de una de las vías de transporte de iones cloro en las células epiteliales, que también puede controlar la función de otras

Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres
 Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional

proteínas de membrana como los canales auxiliares de cloro y los canales de sodio. Esta proteína se localiza en la membrana apical de muchos tipos de células epiteliales: células epiteliales de las vías aéreas, glándulas submucosas del tracto gastrointestinal, hígado, vesícula biliar y páncreas. La alteración de la proteína CFTR impide que pueda realizar su acción de transporte y el resultado final de todas las mutaciones detectadas que alteran la función de CFTR es el mismo: la imposibilidad de transportar cloruro.

VI. DISPOSICIONES ESPECÍFICAS

6.1. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La FQ se manifiesta en su forma clásica y más habitual por enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia pancreática exocrina (IP), elevación de cloro en sudor e infertilidad en varones por azoospermia obstructiva. Presentaciones menos frecuentes incluyen pacientes con suficiencia pancreática (SP), que suponen aproximadamente el 15% de los pacientes diagnosticados, y algunos casos raros con niveles normales de electrolitos en sudor y con afectación pulmonar leve. El fenotipo FQ incluye complicaciones frecuentes como el íleo meconial que está presente en cerca del 10-20% de los pacientes al nacimiento, el síndrome de obstrucción intestinal distal, la pancreatitis, la enfermedad hepática asociada, la diabetes y la poliposis nasal, entre otras.

Signos y Síntomas compatibles con fibrosis quística (FQ)

<i>Sistema</i>	<i>Signos y síntomas</i>
Respiratorio	Bronquiectasias, infección bronquial crónica, neumotórax, hemoptisis, fallo respiratorio, rinosinusitis crónica y pólipos nasales
Gastrointestinal	Íleo meconial, insuficiencia pancreática, pancreatitis de repetición, síndrome de obstrucción intestinal distal (SOID), estreñimiento, prolapso rectal, invaginación intestinal, barro biliar/colelitiasis, cirrosis biliar y cáncer colorrectal
Reproductor	Agenesia bilateral de conductos deferentes y oligomenorrea
Metabólico	Diabetes relacionada con FQ y osteoporosis

**Adaptado de: Bell SC (2020)(2).*

Las características específicas del cuadro clínico dependen, además del genotipo, del tiempo de evolución. Existe una gran variación en relación con la edad de inicio y el ritmo individual de progresión de la enfermedad. Ésta suele manifestarse en los primeros meses de vida con problemas respiratorios asociados a manifestaciones digestivas como diarrea crónica y retraso del desarrollo. A lo largo de la vida aparecen otros signos y síntomas que configuran la historia natural de la enfermedad. En el periodo neonatal puede existir retraso en la evacuación del meconio, ictericia prolongada o anemia,

Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres
Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional

hipoproteinemia y edemas. En el lactante, las alteraciones respiratorias pueden ser la primera manifestación, con tos, broncoespasmo o bronconeumonías de repetición. Algunos niños pueden tener atrapamiento de aire con aumento del diámetro anteroposterior del tórax, no siendo raro que sean diagnosticados de asma. En este periodo suelen aparecer los primeros síntomas de insuficiencia pancreática con presencia de heces voluminosas, brillantes, adherentes y de olor fétido. Los niños dejan de ganar peso, aunque con frecuencia tienen un apetito conservado o incluso aumentado, crecen más lentamente y tienen una moderada distensión abdominal. Durante la edad preescolar y escolar, el cuadro clínico es más florido y las manifestaciones digestivas y respiratorias están presentes en el 85% de los casos. En esta edad predominan las bronconeumonías de repetición y los cuadros de atelectasia por tapones de moco. En el ámbito digestivo pueden aparecer las crisis de dolor abdominal, que constituyen el síndrome de obstrucción distal o equivalente del íleo meconial. No son raros los prolapsos de recto (15%), la infección sinopulmonar recurrente y la esteatorrea con desnutrición.

En los adolescentes y adultos aparecen complicaciones como aspergilosis broncopulmonar alérgica (5%), asma (20%), neumotórax (5%), hemoptisis masiva (7%), poliposis nasal (15%), diabetes mellitus (DM) (5%) y enfermedad hepática relacionada con la FQ (10-12%). En las fases más avanzadas de la enfermedad están presentes las bronquiectasias, hipertensión pulmonar y cor pulmonale.

Insuficiencia del páncreas (IP)

La afectación del páncreas comienza desde la vida fetal, entre la 28 y 32 semanas de gestación, con la detención del desarrollo acinar. Al año de edad se ha producido ya destrucción acinar avanzada con sustitución por tejido fibroso y grasa. Posteriormente desaparecen del todo los conductillos, los ácinos, los lóbulos e islotes pancreáticos, siendo sustituidos por zonas atróficas. Estos cambios tardíos pueden contribuir a la formación de quistes y calcificaciones. Las manifestaciones clínicas de la alteración pancreática se deben a la pérdida de la función de los ácinos y de los conductos. Se reduce la secreción de agua, bicarbonato y enzimas, dando lugar a una mala digestión de grasas y proteínas, que es la causa de las manifestaciones gastroenterológicas más floridas, como la diarrea crónica con esteatorrea, esteatorrea y disminución de la absorción de vitaminas liposolubles.

La IP se controla con suplementación enzimática para conseguir las mínimas pérdidas fecales de grasas, vitaminas, proteínas y ácidos biliares, permitiendo una dieta variada, sin restricciones.

Pancreatitis

La pancreatitis es una complicación relativamente frecuente, en torno al 15%, en los pacientes con FQ que son suficientes pancreáticos, siendo excepcional en los que tienen IP. Un 10% de los pacientes diagnosticados de pancreatitis tienen una mutación con alteración de la proteína CFTR. El diagnóstico de pancreatitis debe confirmarse o descartarse en todos los pacientes con dolor

Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres
Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional

abdominal acompañado de vómitos y aumento de la amilasa y lipasa séricas. El tratamiento de los episodios de pancreatitis es sintomático.

Enfermedad hepática asociada con la FQ

La enfermedad hepática es silente en la mayoría de los pacientes, poniéndose de manifiesto cuando se presentan las complicaciones. El aumento de la esperanza de vida pone en evidencia la existencia de alteraciones hepáticas. La proteína CFTR se ha localizado en el epitelio de los conductos biliares, lo que sugiere que la secreción de electrólitos puede estar alterada en la bilis de estos pacientes. La lesión patognomónica es la cirrosis biliar focal que se localiza en los conductillos biliares y colangioloos. La lesión se inicia por la obstrucción de estos conductillos con tapones de secreciones espesas, eosinofílicas y con características PAS positivas. El desbordamiento de la secreción biliar hepatocitaria y la secreción de mucina del epitelio biliar, denso y anormal, parece provocar una respuesta inflamatoria de neutrófilos, dando lugar a una proliferación, obstrucción y colangiolititis que estimulan la fibrosis de las zonas lesionadas. En algunos casos, la cirrosis biliar focal evoluciona hacia una cirrosis biliar multilobulillar que con frecuencia se manifiesta con hipertensión portal, varices esofágicas y más raramente insuficiencia hepática. Algunos pacientes llegan a precisar trasplante hepático. La esteatosis hepática es un hallazgo relativamente frecuente en los pacientes con FQ. En general es una alteración benigna, pero debe valorarse cuidadosamente especialmente en los pacientes con malnutrición. En el periodo neonatal, la colestasis puede ser un signo precoz de FQ. Este cuadro se produce por el espesamiento de las secreciones biliares y se resuelve espontáneamente entre los 2 y 3 meses. Las alteraciones bioquímicas pueden presentarse precozmente con aumentos leves de transaminasas, fosfatasa alcalina (fracción hepática) y gammaglutamil transpeptidasa, pero existe poca correlación entre estas alteraciones y el cuadro histopatológico. Además, valores normales no descartan la existencia de hepatopatía avanzada. La ecografía es un método no invasivo y accesible para detectar la alteración del parénquima hepático, indicando la existencia de esteatosis o cirrosis. La gammagrafía hepatobiliar es útil para valorar la función hepatobiliar. La utilidad de la biopsia percutánea es limitada por la posibilidad de error que se deriva de la distribución desigual de las lesiones, pero ayuda a diferenciar la cirrosis biliar focal de la multilobulillar. En el momento actual, el tratamiento se basa en la administración de ácido ursodeoxicólico (AUDC), dirigido a disminuir la viscosidad de la secreción biliar y obtener una bilis más fluida y menos tóxica por ser más rica en ácidos biliares hidrofílicos. La dosis recomendada es de 20 mg/kg cada 12 horas. La administración debe comenzarse desde el momento en que se detecta alteración hepática

Diabetes

En la FQ existe una alteración del páncreas exocrino y endocrino. Las anomalías del metabolismo hidrocarbonado secundarias al déficit de insulina son alteraciones de aparición tardía en el proceso evolutivo de la enfermedad. Debido a los avances en el tratamiento de las complicaciones pulmonares, hoy muchos de estos enfermos sobreviven hasta la edad adulta, y este incremento

Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres
Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional

en la expectativa de vida hace que el diagnóstico de las alteraciones del metabolismo glucídico sea cada vez más frecuente. La DM en la FQ es la forma más frecuente de diabetes no autoinmune. La alteración hidrocarbonada ocurre exclusivamente en los pacientes con IP exocrina asociada. Suele aparecer en la segunda década de la vida; el pico de edad de comienzo está entre los 15 y los 24 años. La alteración de la tolerancia a la glucosa y la diabetes se deben a una progresiva fibrosis pancreática y al reemplazo del tejido normal por tejido graso, que lleva a una disminución de las células β y a una disminución de la secreción de insulina responsable de la intolerancia a la glucosa y la dependencia de la insulina. Para el diagnóstico es preciso tener en cuenta que lo característico de la alteración hidrocarbonada es la presencia de hipoinsulinemia e hipoglucagonemia. El despistaje de DM debe ser realizado después del inicio de la pubertad, por medio de un test de sobrecarga oral de glucosa anual y la determinación de la HbA1c. La mayoría de las veces el diagnóstico se hace por estudios de rutina y sólo en algunos casos se sospecha por la clínica de pérdida de peso, astenia o un aumento de las exacerbaciones infecciosas pulmonares. El tratamiento debe iniciarse en cuanto se establezca el diagnóstico de DM, ya que, según algunos estudios, el estado prediabético se asocia a un declive insidioso de la función pulmonar que puede ser reversible con el tratamiento insulínico. Las pautas de tratamiento insulínico deben ser individualizadas.

Glándulas Sudoríparas

Los pacientes con FQ eliminan cuatro veces más sodio por el sudor que los sujetos sanos, y el exceso de sudoración puede producir liberación de aldosterona, retención renal de sal y deshidratación. Las situaciones de aumento de la temperatura ambiental, la fiebre, el ejercicio físico, los factores de estrés, vómitos o diarrea pueden llevar al cuadro de deshidratación con alcalosis metabólica por hipocloremia e hipocaliemia. Esta complicación es frecuente durante la época estival y debe ser prevenida recomendando la ingesta adicional de 1 a 4 g de sal por día, según la edad del paciente.

6.2. DIAGNÓSTICO

La reunión de consenso sobre diagnóstico de la FQ promovida por la Fundación Americana de Fibrosis Quística acordó que el diagnóstico se debe basar en uno o más de los siguientes criterios. Los hallazgos clínicos incluyen:

- Enfermedad crónica sinopulmonar con colonización o infección persistente de las vías aéreas.
- Alteraciones gastrointestinales y nutricionales, incluyendo íleo meconial, insuficiencia pancreática, cirrosis biliar focal y fracaso del desarrollo.
- Síndrome de pérdida de sal.
- Azoospermia obstructiva.
- Una historia de fibrosis quística en hermanos o un test de despistaje positivo de recién nacido.

La disfunción CFTR puede ser documentada por:

Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres
Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional

- Aumento de la concentración de cloro en el sudor elevada en dos o más ocasiones.
- Identificación de dos mutaciones causantes de la enfermedad.
- Demostración de un transporte anormal de iones en el epitelio nasal.

En general, el test del sudor es una excelente herramienta diagnóstica y debe realizarse siempre que exista una sospecha de FQ (tabla II).

TABLA II. Indicaciones para el test del sudor
<ul style="list-style-type: none">• Manifestaciones clínicas típicas• Historia familiar (hermanos o primos)• Íleo o peritonitis meconial• Ictericia en el recién nacido de etiología no clara• Alcalosis hipoclorémica o golpe de calor• Fracaso del desarrollo• Prolapso rectal• Pansinusitis• Pancreatitis recidivante• Cirrosis inexplicable• Colelitiasis• Neumonía estafilocócica• Presencia de <i>Pseudomonas mucoides</i> en los pulmones• Bronquiectasias

La confirmación diagnóstica se basa en cifras elevadas de cloro en el sudor (> 60 mEq/l), obtenidas por el clásico test del sudor de Gibson y Cooke. Un 2% de los pacientes tienen valores entre 50 y 69 mEq/l y 1 entre 1.000 puede tener cifras dentro del rango normal.

A los recién nacidos con tamizaje positivo se debe recolectar muestra de sudor en forma bilateral, cuando pese > de 2 kg, y tenga al menos 36 semanas de edad gestacional corregida.

A los recién nacidos mayores de 36 semanas de gestación y > 2 kg de peso, con tamizaje positivo o prueba genética prenatal positiva se debe realizar prueba de sudor tan pronto como sea posible después de los 10 días de edad, idealmente al final del período neonatal (4 semanas).

En los recién nacidos con presunta FQ identificada a través de tamizaje neonatal, el tratamiento no debe retrasarse mientras se establece el diagnóstico de FQ.

El análisis de cloruro de sudor debe realizarse en pocas horas luego de la recolección del sudor y los resultados e interpretación deben ser informados tan pronto como sea posible.

En niños, con tamizaje neonatal positivo, características clínicas consistentes con FQ o historia familiar positiva, se puede diagnosticar FQ si el valor de cloro en sudor es ≥ 60 mmol / L.

Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres
Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional

En niños, con tamizaje positivo y criterios de cloro en sudor para FQ deben someterse a una prueba genética de CFTR, si el genotipo de CFTR no está disponible o el proceso de tamizaje es incompleto.

En niños con tamizaje neonatal positivo y cloro en sudor < 30 mmol/L es poco probable que se trate de FQ.

En niños con clínica consistente con FQ y cloro en sudor < 30 mmol/L el diagnóstico de FQ es menos probable. Sin embargo, se pueden considerar si los criterios clínicos en evolución y/o el genotipo del CFTR son compatibles con FQ y no con un diagnóstico alternativo.

Los niños con tamizaje neonatal positivo, síntomas de FQ, o historia familiar positiva, y valores de cloro en sudor en rango intermedio (30-59 mmol / L) en dos ocasiones distintas pueden tener FQ. Deben considerarse para análisis extendido de gen CFTR y / o análisis funcional del CFTR.

En niños que presentan tamizaje neonatal positivo, síntomas de FQ o historia familiar positiva, la identificación de 2 mutaciones causantes de FQ (definidas por CFTR2) son consistentes dicho diagnóstico. Sin embargo, es necesario realizar una prueba de cloruro de sudor para confirmar el diagnóstico.

La ausencia de detección de 2 mutaciones CFTR causantes de FQ CF no excluye un diagnóstico de FQ.

Si se necesitan más pruebas funcionales de FQ (diferencia de potenciales nasales o pruebas de absorción intestinal), estas deben realizarse en un centro de referencia.

En niños con tamizaje neonatal positivo y CFTR variables o no caracterizadas (< 2 mutaciones causantes de FQ), el diagnóstico de FQ se puede realizar demostrando la disfunción CFTR (cloro en sudor ≥ 60 mmol / L) o diferencia de potenciales nasales o pruebas de absorción intestinal.

El estudio genético permite actualmente un diagnóstico definitivo en la mayoría de los pacientes, demostrando la existencia de dos de las más de 1.000 mutaciones conocidas actualmente como responsables de la enfermedad, si bien es cierto que el estudio completo del gen sólo se realiza en unos pocos laboratorios especializados.

El estudio genético se realiza en aquellas muestras que presentan un nivel de TIR superior al punto de corte decidido. Tras el estudio genético a un RN con una TIR elevada, son posibles los siguientes resultados:

- Si se encuentran 2 mutaciones causantes de FQ, se debe realizar la prueba del sudor y el estudio de segregación, a fin de corroborar que cada una de las mutaciones procede de uno de sus progenitores.
- Si se encuentra una sola mutación, debe realizarse la prueba del sudor. Si la prueba del sudor es dudosa, se debe ampliar el estudio molecular para intentar caracterizar la segunda mutación. Si la prueba del sudor es negativa, se asume al RN como portador
- Si no se encuentran mutaciones y la prueba del sudor es normal, estos serían los falsos positivos del programa

En el 2008 se cambió los valores de corte para cloro en sudor, considerándose actualmente como límite de normalidad a cualquier edad de < 30 mmol/L. Las

Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres
Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional

concentraciones de Cloro en sudor entre 30-59 mmol/L son consideradas como dudosas, recomendándose la realización de un estudio genético mediante un kit comercial que contenga el panel de las mutaciones más frecuentes de FQ en la población de origen.

El diagnóstico de FQ es fundamentalmente clínico, confirmado por técnicas diagnósticas en centros con experiencia en FQ. El test del sudor continúa siendo el patrón oro. La constatación, en dos muestras de sudor, de concentraciones de Cl⁻ > 60 mmol/L confirma el diagnóstico de FQ. Salvo raras excepciones, el diagnóstico se puede excluir con niveles de Cl⁻ < 30 mmol/L.

Diagnóstico neonatal:

La FQ es una de las enfermedades raras para las que existe la posibilidad de realizar un cribado neonatal con el que poder detectarla precozmente e iniciar un seguimiento estrecho del niño, con el objetivo de retrasar, o disminuir, el impacto negativo que supone un diagnóstico clínico tardío en la evolución de la misma. □ La determinación de tripsinógeno inmunorreactivo (TIR) en sangre seca es una prueba validada para el cribado neonatal de FQ en la población general.

El tamizaje neonatal para FQ se realiza en una única muestra de sangre de talón de todos los recién nacidos, entre el 3º y el 5º día. Si la primera muestra de TIR es superior al punto de corte en el percentil 99,5, debe repetirse a las 3-4 semanas, considerándose un cribado neonatal positivo si la segunda muestra es superior al punto de corte establecido. Los niños con dos TIR positivos deben remitirse a la unidad de referencia correspondiente para descartar FQ.

6.3. TRATAMIENTO

La utilización de enzimas pancreáticas en los pacientes con insuficiencia pancreática, una nutrición adecuada, la limpieza mecánica de las secreciones purulentas del tracto respiratorio inferior y el tratamiento antibiótico enérgico de las exacerbaciones pulmonares son las bases del tratamiento de la FQ.

Todas las atenciones precisan la colaboración de distintos especialistas y deben centralizarse en unidades multidisciplinarias especializadas.

Otras terapéuticas adyuvantes son los broncodilatadores, la terapia antiinflamatoria (ibuprofeno, corticoides en algunos casos), DNasa y las soluciones salinas hipertónicas.

El trasplante pulmonar es la última opción terapéutica en los pacientes con enfermedad pulmonar crónica que es incompatible con la supervivencia a pesar de haber recibido un tratamiento médico intensivo.

Otras opciones como la terapia intracelular y la terapia génica están aún en fase de investigación.

Los antibióticos son uno de los pilares básicos del tratamiento de los pacientes con FQ. El tratamiento antimicrobiano rara vez logra erradicar los gérmenes patógenos, por lo que el objetivo terapéutico ha de ser controlar, más que curar, la infección. La elección de los antibióticos se determinará según el tipo de germen y sus sensibilidades, y la ruta de administración de los fármacos, intravenosa, oral o inhalada, se decidirá en función de la gravedad de la

Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres
Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional

exacerbación respiratoria. El tratamiento intravenoso es el más efectivo en las exacerbaciones respiratorias moderadas y severas. Habitualmente se emplean dos antibióticos a altas dosis durante 14 a 21 días

El régimen antibiótico más habitual en las exacerbaciones infecciosas por *Pseudomonas aeruginosa* es un aminoglucósido más una cefalosporina de tercera generación como la ceftazidima. Los antibióticos intravenosos no necesitan administrarse necesariamente en el hospital, por lo que en muchas ocasiones, cuando el estado clínico del paciente y las circunstancias socioculturales lo permiten, el tratamiento puede hacerse en el domicilio. Este tipo de práctica reduce el número de ingresos hospitalarios y mejora notablemente la calidad de vida. No se ha demostrado la efectividad del tratamiento de mantenimiento con antibióticos orales para prevenir o retrasar el deterioro de la función respiratoria en los pacientes con FQ.

Todos los pacientes deben comenzar la fisioterapia respiratoria lo más precozmente posible aunque la afectación pulmonar sea leve. El ejercicio físico desempeña un papel primordial, siendo la forma física un factor predictivo de supervivencia muy importante. El ejercicio favorece la limpieza de las vías aéreas, mejora los parámetros cardiovasculares y proporciona bienestar psicológico. Es fundamental concientizar al paciente y a la familia para que la fisioterapia se convierta en un hábito de vida.

La Insuficiencia Pancreática, requiere la suplementación enzimática para conseguir las mínimas pérdidas fecales de grasas, vitaminas, proteínas y ácidos biliares, mejorando así la digestión y la absorción de los alimentos y vitaminas liposolubles. El tratamiento incluye la administración de extractos pancreáticos gastroprotegidos. El Comité de Consenso de la Fundación Americana de Fibrosis Quística indicó las siguientes recomendaciones para la administración de enzimas pancreáticas: lactantes, 2.000-4.000 unidades de lipasa por cada 120 ml de fórmula o toma de pecho; niños menores de 4 años, 1.000 unidades de lipasa/kg/ toma; niños mayores de 4 años y adultos, 500 unidades de lipasa/kg/toma hasta un máximo de 2.500 unidades de lipasa/kg/toma. En cualquier caso, la dosificación de enzimas debe ajustarse siempre de forma individualizada en cada paciente, según el grado de esteatorrea y según la ingesta alimentaria. Deben administrarse también vitaminas liposolubles, principalmente A y E, siendo menores las necesidades de vitamina K, salvo en los casos de colostasis, infecciones y toma frecuente de antibióticos. No suelen existir carencias de vitamina D. La dosificación debe adecuarse individualmente de acuerdo con los niveles séricos de cada vitamina.

Mantener un estado nutritivo adecuado es un aspecto decisivo del tratamiento del paciente con FQ, ya que la nutrición repercute en la calidad de vida y en la supervivencia. Desde el momento del diagnóstico debe prevenirse la malnutrición no sólo clínica sino subclínica, iniciando con énfasis la educación nutricional de los padres y pacientes mayores y asegurando una ingesta adecuada para lograr un balance positivo de energía en todos los momentos, tanto durante los periodos de remisión como durante las exacerbaciones. En todos los casos, el aporte de calorías debe ser elevado, del 120% al 150% de las

Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres
Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional

recomendaciones de ingesta diaria (RDA), evitando las restricciones de grasas que hacen la dieta menos calórica y menos agradable. La tendencia actual es ofrecer dietas con aportes elevados de grasas, que aumentan la cantidad de calorías, mejoran el sabor de los menús, aportan triglicéridos de cadena larga y ácidos grasos esenciales. La participación de especialistas en nutrición y de dietistas resulta fundamental.

Considerar de acuerdo a la evaluación clínica, el uso de broncodilatadores, corticoesteroides, mucolíticos, inmunomoduladores y antiinflamatorios, asistencia ventilatoria no invasiva.

6.4. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRA REFERENCIA

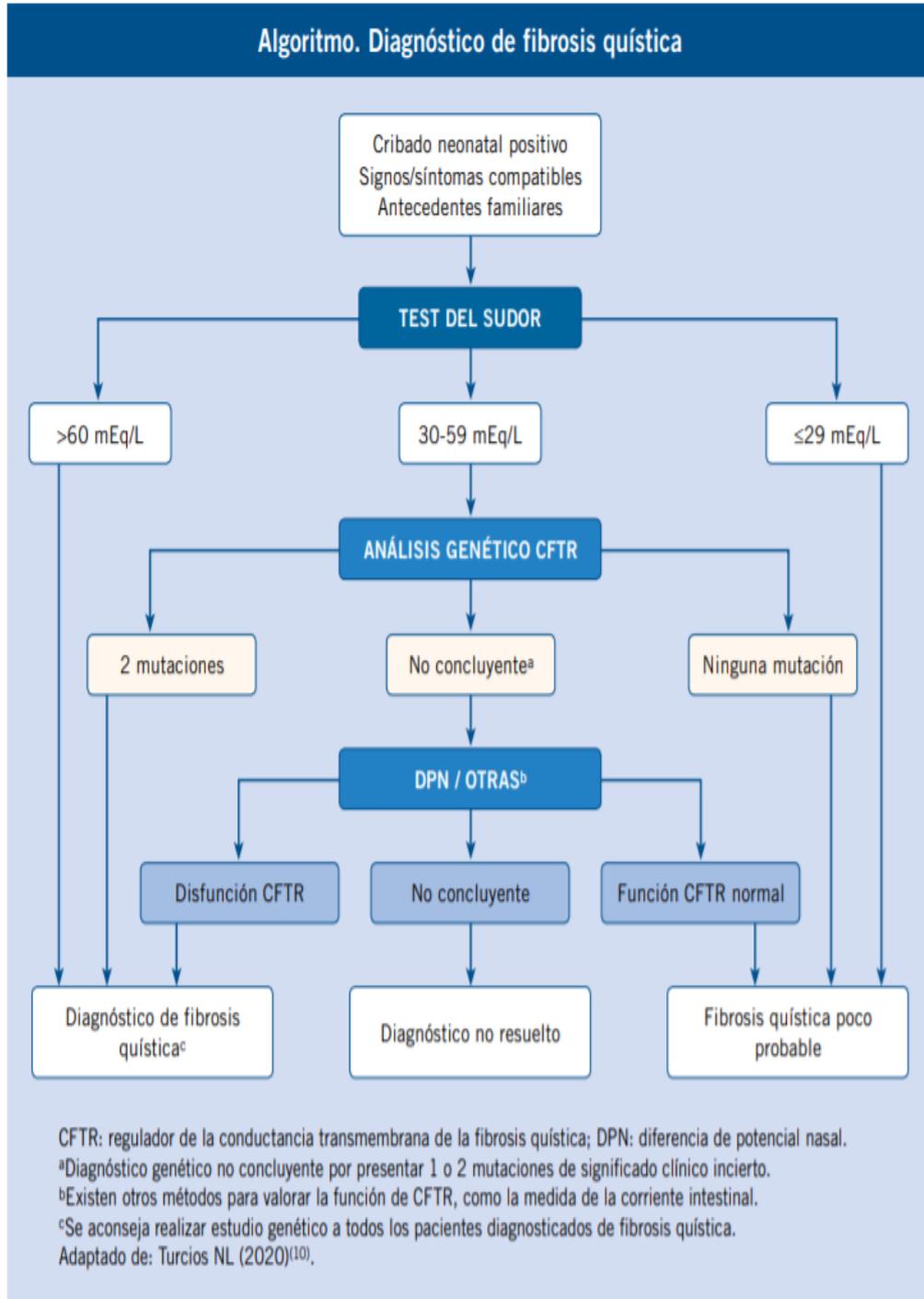
Una vez hecho el diagnóstico, los pacientes con FQ deben ser controlados adecuadamente en unidades de referencia de FQ.

Debido a sus manifestaciones multisistémicas y a su complejidad, se aconseja que los pacientes sean tratados en unidades especializadas con equipos multidisciplinarios que cuenten con profesionales entrenados en su diagnóstico y seguimiento pues esta circunstancia, junto con los avances terapéuticos, ha mejorado la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes en las últimas décadas, (mediana estimada actual de 37,5 años), a pesar de no disponerse de un tratamiento curativo.

Todos los pacientes con diagnóstico de fibrosis quística ingresarán al programa de seguimiento del niño de alto riesgo en el INMP y recibirán una atención interdisciplinaria con todas las especialidades requeridas para el seguimiento hasta los 05 años de edad. Según necesidad del paciente se hará la referencia al Instituto Nacional de Salud del Niño, para las especialidades con las que no se cuenta.

Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres
Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional

VII. ANEXOS



VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Héctor, E., & Amaya, S. (2011). Fibrosis Quística. *Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría*, 10, 99-110.
2. Fibrosis quística y sus manifestaciones respiratorias A. López Neyra*, A. Lamas Ferreiro** *Médico Adjunto. Unidad de Fibrosis Quística. Sección de Neumología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid. **Médico Adjunto. Unidad de Fibrosis Quística. Neumología Pediátrica. Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS). Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid
3. Gartner, S., Mondéjar-López, P., de la Cruz, Ó. A., & de Fibrosis Quística, G. D. T. (2019, April). Protocolo de seguimiento de pacientes con fibrosis quística diagnosticados por cribado neonatal. In *Anales de Pediatría* (Vol. 90, No. 4, pp. 251-e1). Elsevier Doyma.
4. Farrell, P. M., White, T. B., Ren, C. L., & Hempstead, S. E. (2018). NUEVAS GUIAS PARA DIAGNÓSTICO DE FIBROSIS QUÍSTICA. *Neumología Pediátrica*, 13(2), 72-74.
5. Sánchez Ignacio, Pérez Angélica Pérez, et al. Consenso nacional de fibrosis quística. *Revista chilena de pediatría*. Vol.72, No. 4. Santiago. jul. 2001